FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS - HOTEL-DIEU

PARIJS

151

ANNÉE 1973

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marie-Thérèse BERTIN
Née le 2 février 1945 à Paris (16°)

Présentée et soutenue publiquement le *1973*

LES ARTHRITES DE L'HÉPATITE VIRALE ASSOCIÉES A LA PRÉSENCE DE L'ANTIGÈNE AUSTRALIE

Président : Monsieur PAUL MILLIEZ, Professeur

FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS - HOTEL-DIEU

ANNÉE 1973 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marie-Thérèse BERTIN
Née le 2 février 1945 à Paris (16e)

Présentée et soutenue publiquement le *1973*

LES ARTHRITES DE L'HÉPATITE VIRALE ASSOCIÉES A LA PRÉSENCE DE L'ANTIGÈNE AUSTRALIE

Président : Monsieur PAUL MILLIEZ, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents,

en témoignage de notre profonde affection

et de notre gratitude,

A toute ma Famille,

et à tous ceux qui me sont chers.

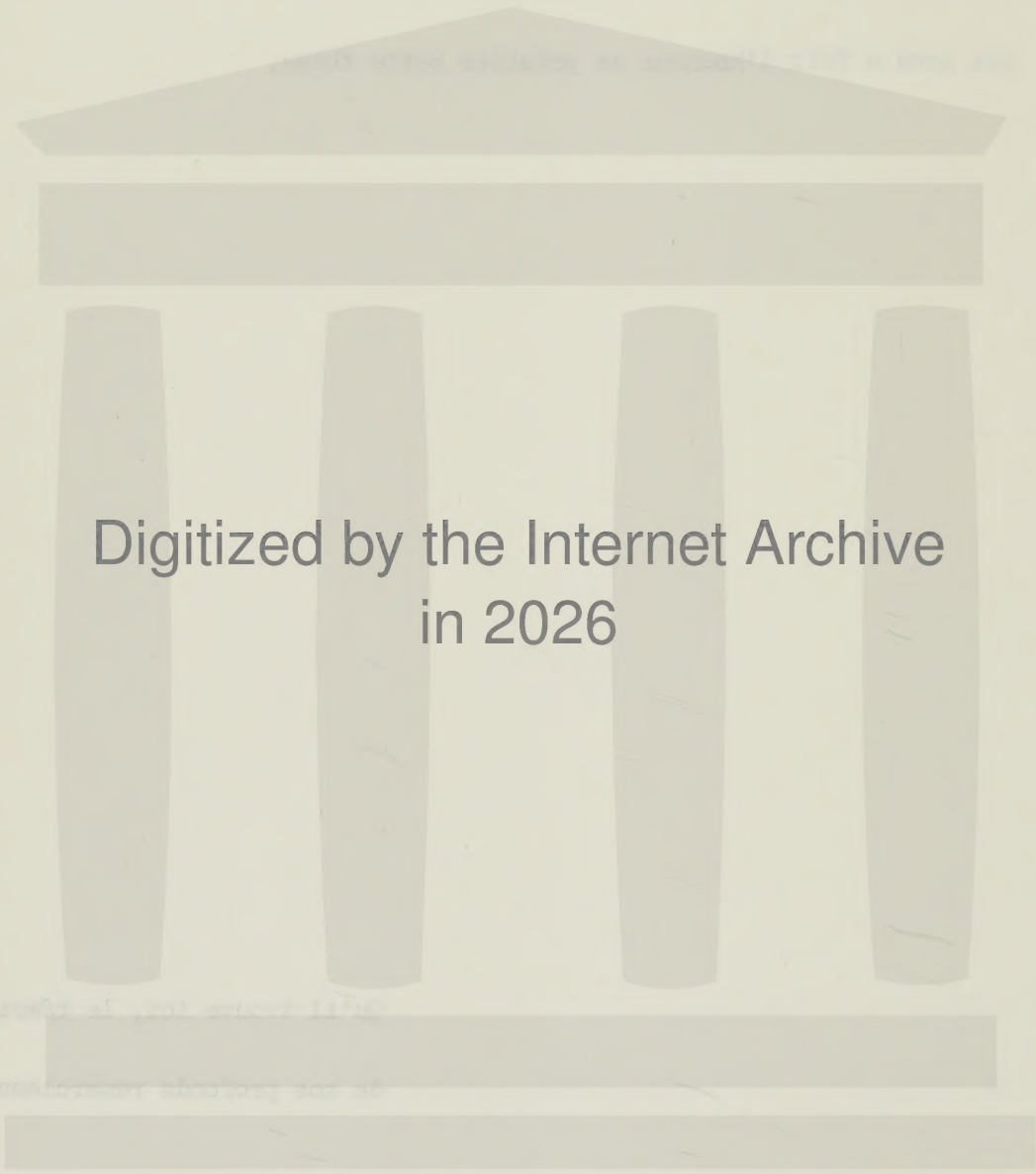
A notre Maître,

Monsieur le Professeur P. MILLIEZ,

qui nous a fait l'honneur de présider cette thèse,

Qu'il trouve ici, le témoignage

de nos profonds remerciements.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548016_0006

A Monsieur le Docteur A. JACQUOT,

Chef de Service à l'hôpital Saint-Joseph,

qui nous accueillit toujours avec bienveillance dans son service,

En témoignage de notre reconnaissance

pour l'enseignement reçu,

et les conseils prodigués pour ce travail.

A Monsieur le Docteur R. DURIN

Assistant à l'hôpital Saint-Joseph,

qui nous inspira le sujet de cette thèse,

En remerciements pour

sa précieuse collaboration.

LES ARTHRITES DE L'HEPATITE VIRALE

ASSOCIEES A LA PRESENCE DE L'ANTIGENE AUSTRALIE

CHAPITRE I — Page 1

Introduction

CHAPITRE II — " 2

Historique

CHAPITRE III — " 5

Observation personnelle

CHAPITRE IV — " 14

Tableaux de 92 observations de la littérature

- 71 observations cliniques détaillées
- 21 observations cliniques non détaillées

CHAPITRE V — " 27

Etude clinique des manifestations articulaires

A/ - Contexte étiologique

I - l'hépatite à virus A

a/ - Etude épidémiologique de l'hépatite à virus A

b/ - Etude du virus de l'hépatite A

c/ - Immunité

d/ - Prophylaxie

II - L'hépatite à virus B

1/ - Terrain - Fréquence

2/ - L'antigène Australie

3/ - Mode de contamination

4/ - Incubation de l'hépatite B

5/ - Prévention de l'hépatite B

III - Type d'hépatite s'accompagnant de manifestations articulaires.

IV - Pronostic des hépatites avec manifestations articulaires.

V - Etude des antécédents : terrain, profession.

VI - Sexe.

VII - Age.

VIII - Fréquence des manifestations articulaires.

B/ - Etude clinique des manifestations articulaires

1/ - Date d'apparition par rapport à l'ictère.

2/ - Formes anictériques

3/ - Symptomatologie clinique

a/ - Forme arthralgique

b/ - Forme à type de polyarthrite inflammatoire

c/ - Siège des atteintes articulaires

d/ - Bilan radiologique

e/ - Evolution des atteintes articulaires

f/ - Formes cliniques

C/ - Signes cliniques d'accompagnement.

1/ - Manifestations cutanées

a/ - Urticaire

b/ - Purpura

c/ - Erythèmes

d/ - Autres manifestations cutanées

2/ - Manifestations digestives et générales.

CHAPITRE VI — Page 58

Examens complémentaires

CHAPITRE VII — " 62

Diagnostic

. Diagnostic positif

. Diagnostic différentiel :

- à la phase pré-ictérique

- lors de l'ictère.

CHAPITRE VIII — " 67

Pathogénie

CHAPITRE IX — " 69

Conclusion

BIBLIOGRAPHIE — " 70

-oOo-

CHAPITRE I

INTRODUCTION

Les arthralgies de la phase prémonitoire de l'hépatite virale, fréquentes, bien connues depuis la description de CAROLI en 1935 (24), constituent un symptôme en faveur de l'origine virale d'un ictère. Elles surviennent au cours de l'hépatite épidémique et de l'hépatite d'inoculation.

Par contre, les arthrites dominant le tableau clinique à la phase prémonitoire de l'hépatite virale, plus rares, bien que décrites de longue date, sont encore peu connues, entraînant des erreurs de diagnostic assez fréquemment.

Depuis une douzaine d'années, les observations d'arthrites se sont multipliées, et la découverte de l'antigène Australia a permis d'éclairer leur pathogénie, tout au moins en ce qui concerne les hépatites à virus B.

Le terme de "polyarthrite pré-hépatitique" proposé par LEQUESNE (66) en 1961 est pleinement justifié : les polyarthrites survenant dans les formes ictériques et anictériques de l'hépatite virale, de diagnostic difficile dans ce dernier cas.

Il importe, devant toute polyarthrite, chez un sujet sans antécédent rhumatismal :

- d'évoquer cette possibilité,
- de rechercher les signes en faveur de cette étiologie,
- et de faire pratiquer des examens biologiques simples pour confirmer ou infirmer cette hypothèse, la méconnaissance du diagnostic pouvant entraîner la prescription de médicaments hépato-toxiques (anti-inflammatoires en particulier) .

A l'aide de 92 observations de la littérature, et d'une observation personnelle, nous allons rappeler la symptomatologie clinique des " polyarthrites pré-hépatitiques " .

C H A P I T R E II

H I S T O R I Q U E

La première publication mentionnant une atteinte articulaire au cours d'une hépatite, semble être celle de GRAVES (45) aux U.S.A. en 1843.

Il s'agissait d'un homme qui présenta une arthrite inflammatoire fébrile, suivie d'un ictère au 10ème jour, et d'une éruption urticarienne du tronc et des membres au 12ème jour.

. ASTROS (9) en 1886 dans le "Marseille Médical" rapporta " une épidémie familiale d'ictère avec douleurs rhumatoïdes ". Les manifestations articulaires étaient des polyarthralgies survenant à la phase pré-ictérique, mais aussi au décours de l'ictère (2 cas).

. CAROLI (24) , en 1935 dans le bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, insiste :

- sur l'urticaire, signe prémonitoire de l'ictère.
- sur le " le rhumatisme prodromique de l'ictère catarrhal " , plus fréquent que l'urticaire, le plus souvent, à type d'arthralgies fugaces, migratrices, mais il signale également l'existence d'arthrites.
- sur l'association, arthralgies-urticaire à la phase pré-ictérique (similitude avec la maladie sérique) , disparaîssant à l'apparition de l'ictère.

. A l'Etranger, il faut citer les publications :

- de VEGH en 1937
- de SCHMENGLER en 1940

partisans d'une diathèse allergique

- d'EPPING (36) en 1940
- de KLEMOLA et TORMA (55), en 1950
- de MARNER (71) en 1952
- MARTINI (72), en 1953 rapproche les manifestations articulaires prodromiques de l'hépatite virale, de celles d'autres affections virales. Il signale leur plus grande fréquence au cours des hépatites d'inoculation.
- en 1953 (17), publication de PERA BLANCO MORALES

. Les auteurs lyonnais, VACHON, LEHMANN, MOREL et PELLET (101), décrivent en 1956 " Le syndrome purpurique prémonitoire des hépatites aigues " .

Un an plus tard, ils isolent " le syndrome purpura-arthralgie pré-ictérique " , et inspirent la thèse de P. FEVRIER (40).

. En 1961, LEQUESNE (66 - 67), à l'occasion de 3 nouvelles observations, insiste sur la similitude clinique, avec la polyarthrite rhumatoïde débutante, et signale l'importance et la précocité de l'asthénie. Il propose d'adopter le terme de " polyarthrite pré-hépatitique " de préférence à celui de polyarthrite pré-ictérique (les manifestations articulaires pouvant survenir dans les formes anictériques) pour désigner les polyarthrites prodromiques de l'hépatite virale.

. CASASSUS insiste sur la valeur diagnostique du dosage des transaminases

. LEVRAT (68), en 1962, rapporte un cas mortel d'hépatite par atrophie aigue du foie, précédé de polyarthrite.

. CACHIN, PERGOLA, HECHT (20), en 1963, signalent 2 nouvelles observations de polyarthrites pré-ictérique " au cours d'hépatites sévères (évolution cirrhogène dans un cas, mortelle dans l'autre cas)

. LEJEUNE, VOLLE, BERTRAND (63), publient en 1964, trois observations de " polyarthrites pré-ictérique ", survenues parmi le personnel infirmier, et signalent de nouveau la plus grande fréquence de l'atteinte articulaire au cours de l'hépatite d'inoculation.

. DE SEZE (35), la même année définit les caractéristiques des " Manifestations articulaires pré-ictérique de l'hépatite virale ".

. LAVERDANT (60), en 1965, au cours d'une étude épidémiologique en Afrique du Nord, portant sur 2 876 cas d'hépatite virale, rapporte quatre observations de polyarthrite prodromique, posant le problème d'un syndrome de FIESSINGER-LEROY-REITER avant l'apparition de l'ictère.

. A Lyon, sous la direction de RAVAULT et LEJEUNE, MILLET (80) consacre sa thèse aux " Manifestations articulaires prémonitoires des Hépatites virales ", en 1965.

. Les auteurs roumains, ANASTASESCO, VAINER, IONESCO, SUN-BAI-LI TAMARA et STOIA (6), publient dans la revue du Rhumatisme, une étude détaillée des " arthropathies de l'hépatite à virus ".

La thèse de GUEROULT de FLAMESNIL (48), en 1970, concerne ce même sujet.

• ALPERT (4), en 1971, rapporte 18 observations d'hépatite virale avec manifestations rhumatismales pré-ictérique.

Il retrouve chez 9 malades, à la phase d'arthrite aigue, un taux d'antigène Australia élevé, accompagné d'un taux très bas de complément : CH50 et C4.

Il note la remontée du complément sérique après régression de l'atteinte articulaire.

• 9 patients atteints d'hépatite virale sans arthropathie,

et • 5 patients atteints d'hépatite toxique (chlorpromazine, halothane, éthylisme), ont un taux de complément sérique CH50 normal ou augmenté.

ALPERT pense que ces anomalies sont dues à la formation d'immuns complexes circulant, comme dans la maladie sérique.

• ONION (82), simultanément, publie 3 observations d'hépatite virale avec arthropathies. La présence d'antigène Australia dans le sérum, mais aussi dans le liquide synovial, le taux de complément diminué dans le sérum, et dans le liquide synovial, à la phase d'atteinte articulaire, suggèrent la formation d'immuns-complexes dans le liquide synovial, entraînant les phénomènes inflammatoires cliniquement observés.

• STEVENS (95), rapporte, en 1972, 2 observations d'hépatite virale anictérique, avec présence d'antigène Australia, précédées de polyarthrite.

• GUEROULT, DORFMANN et ETIENNE (49), en 1972, à propos de 3 observations personnelles, avec arthrites pré-ictérique, antigène Australia retrouvé dans le sérum, font la revue détaillée de 36 observations de la littérature et une étude clinique complète. L'atteinte articulaire leur semble plus fréquente au cours de l'hépatite d'inoculation, mais les observations mentionnant la recherche d'antigène Australie sont encore trop peu nombreuses pour trancher définitivement.

• BERTRAND et BRETTE (14), au cours d'une épidémie hospitalière à Lyon, publient 7 observations de cervicalgies trompeuses et soulignent que l'atteinte cervicale peut être isolée, sans autre atteinte rhumatismale, comme ce fut le cas 4 fois sur 7.

CHAPITRE III

OBSERVATION PERSONNELLE

Mme V.., 56 ans, Aide-soignante à l'Hôpital SAINT-JOSEPH de PARIS, est hospitalisée en médecine générale, le 28 Février 1972, pour :

- des manifestations rhumatismales fébriles des mains et des genoux
- et des cervicalgies.

Dans les antécédents de la malade on retrouve :

- un tassement vertébral dorsal traumatique à l'âge de 17 ans,
- à 26 ans, ablation d'un kyste ovarien,
- en 1945, crises de coliques néphrétiques, gauche, en rapport avec une lithiase rénale,
- en 1953, hystérectomie totale (Néoplasme ?)
- en 1964, sciatique droite,
- Août 1971, contusion des deux genoux, à la suite d'une chute de bicyclette, sans lésion ostéo-articulaire.
  Une rééducation fonctionnelle est alors entreprise.
  On ne retrouve aucun antécédent allergique.

L'interrogatoire de Mme V.. retrouve la notion d'une asthénie importante depuis Noël 1971.

Le 28 Décembre 1971, apparition brutale de douleurs très violentes du genou droit entraînant une insomnie.

Le 29 Décembre 1971, la malade remarque une augmentation de volume du genou droit, et une limitation des mouvements; cependant, au cours de la journée, impotence fonctionnelle et phénomènes douloureux s'améliorent. La nuit suivante recrudescence des douleurs.

Elle consulte à l'Hôpital le 31 Décembre; une radiographie du genou droit se révèle normale, et son médecin lui fait reprendre la rééducation.

Dans le même temps, ont débuté des phénomènes douloureux, des mains à type de paresthésies, prédominant à gauche.

Le 2 Janvier 1972, le genou gauche est atteint à son tour

En Janvier et Février 1972, la malade poursuit sa rééducation, les phénomènes douloureux s'atténuent et Mme V.. effectue son travail quotidien normalement, sans prise de médication antalgique.

Les deux genoux restent légèrement augmentés de volume. Une asthénie importante persiste.

Le 24 Février au soir, apparition brutale de douleurs violentes, au niveau des mains, prédominant au niveau des articulations interphalangiennes proximales, et des deux coudes, entraînant une insomnie complète.

Le 25 Février, aux phénomènes douloureux des mains, s'ajoutent un gonflement et une rougeur, des cervicalgies violentes, et des douleurs des deux genoux.

L'impotence fonctionnelle et les douleurs très marquées au lever (Mme V.. ayant mis une heure de plus pour se préparer), se sont cependant améliorées assez rapidement, la malade ayant pu se rendre en bicyclette à son travail comme elle en avait l'habitude.

Dans la soirée, recrudescence des douleurs.

Le 26, au matin, on retrouve l'impotence fonctionnelle importante, puis atténuée après une " phase de dérouillage ".

Les phénomènes douloureux prédominent au niveau des articulations interphalangiennes proximales. Rougeur et gonflement des doigts persistent. La température est à 38° 8.

Le 27 Février, l'impotence fonctionnelle matinale est encore plus marquée, la malade devant se lever de plus en plus tôt pour arriver à l'heure à son travail. La température est à 39°.

Le 28 Février, Mme V.. décide de consulter en médecine générale, cependant elle se rend encore, ce jour-là, à l'hôpital en bicyclette.

L'hospitalisation immédiate est décidée.

A l'entrée dans le service, on se trouve en présence d'une femme de constitution robuste, mais fatiguée.

On note :

. des phénomènes fluxionnaires articulaires, avec gonflement symétrique des deux mains, rougeur, sans augmentation de chaleur locale.

. Les phénomènes inflammatoires, prédominent au niveau des articulations interphalangiennes proximales. L'impotence fonctionnelle est marquée, entraînant une impossibilité d'écrire. Les doigts sont déformés, boudinés.

. Les deux genoux sont rouges, gonflés et douloureux.

. de plus, il existe des arthralgies des coudes, des épaules et des cervicalgies.

On retrouve, d'autre part, un purpura pétéchial bilatéral et symétrique des membres inférieurs, prédominant à la face antérieure des jambes, mais atteignant également l'abdomen.

La température est à 38°.

Le reste de l'examen clinique est normal, en particulier on ne retrouve pas d'hépato-splénomégalie.

Ce tableau de polyarthrite aigue, chez une femme, avec recrudescence vespérale et nocturne des phénomènes douloureux, impotence fonctionnelle matinale marquée, a fait évoquer une polyarthrite rhumatoïde débutante.

Le diagnostic de collagénose fut également envisagé.

Le bilan biologique d'entrée montrait :

. une vitesse de sédimentation accélérée { 40 mm à la 1ère heure / 65 mm à la 2ème heure

. glycémie : 0,98 g/l
. urée : 0,30 g/l
. réactions sérologiques de syphilis : négatives
. numération de formule sanguine :
  - globules rouges : 5.050.000
  - globules blancs : 3.400
    . avec 59 % de polynucléaires neutrophiles
    . 6 % d'éosinophiles
    . 35 % de lymphocytes
  - plaquettes : 120.000, contre 185.000 4 jours plus tard

- taux de prothrombine : 90 %
- dosage des antistreptolysines O normal
- uricémie : 29 mg
- fibrine : 5 g/l
- lipides totaux : 6,4 g/l
- le bilan hépatique :
  - cholestérol total : 2 g/l
  - cholestérol estérifié : 1,15 g/l
  - bilirubine : 8 mg/l
  - transaminases : { SGOT : 95 UF / SGPT : 135 UF
  - test de Mac Lagan : 12 U V
  - test de Hanger : +
  - test de Gros : supérieur à 2 m/l
  - phosphatases alcalines : 4 U B
  - albumine : 55 %
  - alpha 1 globulines : 4,5 %
  - alpha 2 globulines : 9 %
  - béta globulines : 12 %
  - gamma globulines : 16,5 %
- compte d'Addis { 42.000 leucocytes/mn / 1.000 hématies / mn
- examen bactériologique des urines, avec recherche et culture de bacilles de Koch se révéla négatif
- test au latex et réaction de Waler-Rose : négatifs
- recherche de cellules L E : négative

Par la suite une immunoélectrophorèse et une recherche de cryoglobulines se révélèrent normales.

Le pouvoir histamino péxique du sérum est nul.

L'étude radiologique des mains, des coudes, des genoux était normale.

Les clichés du rachis cervical révélèrent une discarthrose C4 - C5 et C5 - C6 .

Il faut signaler que la malade n'avait jamais ressenti de cervicalgies importantes avant cet épisode.

La malade est d'abord traitée par 4 grammes de salicylés pendant 48 heures; l'inefficacité de ce traitement entraîna la prescription d'acide flufénamique (Arlef*) à raison de 6 comprimés/jour, à partir du 3 mars 1972.

- le 10/3/72, les urines foncent.
- le 11/3/72, l'apparition de douleurs épigastriques contraint à l'arrêt du traitement anti-inflammatoire.
- le 13/3/72, devant l'apparition d'un ictère cutanéo-muqueux franc, on évoque la possibilité d'un ictère médicamenteux, ou d'une hépatite virale.

Le bilan hépatique du 13/3/72 affirma l'hépatite virale :

- taux de prothrombine : 100 %
- lipides totaux : 7,6 g/l
- cholestérol total : 1,85 g/l
- cholestérol estérifié : 0,46 g/l
- bilirubine totale : 63 mg/l
- bilirubine libre : 10 mg/l
- bilirubine conjuguée : 53 mg/l
- transaminases { SGOT = 1680 UF / SGPT = 1200 UF
- Test de Mac Lagan : 24 U V
- Test de Hanger : + + +
- Test de Gros : 2 m/l

La détection de l'antigène Australie au 1/16 montra qu'il s'agissait d'une hépatite sérique.

Les manifestations articulaires, qui persistaient sans changement depuis le début de l'hospitalisation, malgré 12 jours de traitement, ont régressé spontanément et rapidement, avec le purpura, lors de l'apparition de l'ictère, 48 heures après l'arrêt de l'anti-inflammatoire. Seules les cervicalgies et les arthralgies des épaules persistèrent jusqu'au 8ème jour de l'ictère.

- le 17/3/72, 4 jours plus tard, alors que la malade était au repos complet au lit, l'ictère augmenta d'intensité.

Le bilan biologique pratiqué ce jour-là montra :

- urée sanguine : 0,18 g/l
- taux de prothrombine : 60 %
- cholestérol total : 2,35 g/l
- cholestérol estérifié : 0,57 g/l

- bilirubine totale : 115 mg/l
- " libre : 10 mg/l
- " conjuguée : 105 mg/l
- transaminases { SGOT : 1350 U F / SGPT : 1500 U F
- test de Mac-Lagan : 38 U V
- " " Hanger : + +
- " " Gros : 1,5 m/l
- protides : 70 g/l
- albumine : 49 %
- globulines alpha 1 : 4,5 %
- " " 2 : 8 %
- " béta : 12 %
- " gamma : 26,5 %
- phosphatase alcaline : 10 U B

- Le 24/3/1972

- Bilirubine totale : 140 mg/l
- " libre : 30 mg/l
- " conjuguée : 110 mg/l
- transaminases { SGOT : 1450 U F / SGPT : 1400 U F

A partir du 24/3/72, on note le début de la phase polyurique.

- le 31/3/72

L'ictère commence à régresser :

- Bilirubine Totale : 65 mg/l
- " libre : 10 mg/l
- "conjuguée : 55 mg/l
- transaminases { SGOT : 90 U F / SGPT :200 U F
- test de Mac Lagan : 40
- " " Hanger : + + +
- " " Gros : 2 m/l

- le 14/4/1972

Nette amélioration clinique de la malade avec régression des anomalies des tests hépatiques :

- lipides totaux : 8,80 g/l

- cholestérol total : 2,40 g/l
- " estérifié : 1,55 g/l

- bilirubine totale : 25 mg/l
- " libre : 5 mg/l
- "conjuguée : 20 mg/l

- transaminases { SGOT : 90 U F / SGPT :105 U F

- test de Mac-Lagan : 30 U F
- " " Hanger : + + +
- " " Gros : 1,8 m/l

La numération formule sanguine montre :

• 4.170.000 globules rouges
• 3.800 globules blancs :

- polynucléaires neutrophiles : 57 %
- " éosinophiles : 5 %
- " basophiles : 3 %
- lymphocytes : 30 %
- monocytes : 1 %

L'ictère régressa à la fin du 2ème mois, à la sortie du service, seule l'asthénie persistait, il n'existait pas de séquelle articulaire.

Le bilan biologique de sortie montrait :

- urée sanguine : 0,29 g/l
- glycémie : 0,90 g/l

- lipides totaux : 6,90 g/l

- cholestérol total : 1,75 g/l
- " estérifié : 1,15 g/l

- bilirubine totale : 8 mg/l

- transaminases { SGOT : 18 U F
  SGPT : 24 U F

- Test de Mac-Lagan : 14 U V
- " de Hanger : + +
- " de Gros : supérieur à 2 m/l

- protides : 70 g/l

- albumine : 54 %

- alpha 1 globulines : 3 %
- " 2 " : 7 %
- béta " :12 %

- gamma globulines :24 %

La malade fut indemnisée au titre de maladie professionnelle, tableau 45.

COMMENTAIRE

Le tableau clinique, des manifestations articulaires pré-ictérique, de notre malade, concorde avec celui de la majorité des observations que nous avons relevées dans la littérature.

Atteignant, à la fois, les grosses articulations (genoux), et les petites articulations des doigts, les arthrites précédèrent l'ictère de 70 jours, avec une très nette recrudescence 17 jours avant l'apparition de ce dernier. Ce délai de 70 jours est relativement long puisqu'il est d'une vingtaine de jours environ dans la majorité des cas relevés dans la littérature.

Les arthropathies de notre malade, rebelles aux traitements rhumatologiques habituels, ont régressé spontanément dès l'apparition de l'ictère.

Les manifestations articulaires s'accompagnèrent d'un purpura des membres inférieurs, comme un certain nombre d'observations de la littérature.

L'éosinophilie persistante, et le pouvoir histamino-pexique nul, permettent de suspecter fortement une diathèse allergique chez notre malade.

Enfin, notre observation s'intègre dans le cadre des hépatites d'inoculation, l'antigène Australie ayant été mis en évidence, comme la plupart des observations récentes, dans lesquelles l'antigène Australie fut également détecté.

C H A P I T R E IV

Tableaux de 92 observations de la littérature :

- 71 observations cliniques détaillées
- 21 observations cliniques non détaillées

AUTEURS	SEXE	AGE	SIGNES CLINIQUES	PAR RAPPORT A L'ICTERE		ÉVOLUTION DE L'ICTERE	ANTECEDENT	DIAGNOSTIC INITIAL	PROFESSION	EXAMENS COMPLEMENTAIRES
				Apparition des arthropathies	Disparition des arthropathies					
GRAVES 1843	M		Arthrite fébrile Urticaire apparue au 2ème jour de l'ictère	10 j.avant l'ictère						
	F	14	Plaques urticariennes Arthralgies des M.I. Troubles digestifs Fièvre	Quelques jours avant		Guérison en 10 jours				
ASTROS	F	23	Arthralgies des membres Rachialgies Troubles digestifs Asthénie	Quelques jours avant		Guérison en 1 mois	Maternité récente			
1886	F		Arthralgies des M.I.	Quelques jours avant		Guérison en 3 semaines				
	F	45	Troubles digestifs Fièvre, asthénie, prurit Douleurs rhumatoïdes	Au décours de l'ictère		Guérison en 6 semaines				
	M		Troubles digestifs Fièvre Douleurs des genoux	Au décours de l'ictère	Persistance après la fin de l'ictère	Guérison en 4 semaines				
C. PERA BLANCO-MORALES 1953	M	41	Troubles digestifs suivis d'asthénie et polyarthralgies (genoux épaules)	7 j.avant		Guérison en 15 jours			Pêcheur	VS : 8 mm NFS : normale
	M	34	Troubles digestifs Polyarthrites : épaule et coude Asthénie Prurit - Paresthésies	4 j.avant	avec l'ictère	Guérison en 15 jours				
	M	32	Cervicalgies, lumbalgies Polyarthralgies des poignets Troubles digestifs Asthénie	15 j.avant	Avec l'ictère	Guérison en 3 semaines	Conjoint atteint d'hépatite V.			Hanger +++
VACHON 1957	F	38	Fièvre Gonalgies Urticaire des M.I. Purpura des M.I.	Un peu plus de 3 semaines avant	21 j. avant l'ictère	Guérison en 15 j.	Splénectomie Lithiase vésiculaire Injections parentérales 2 mois avant	Mononucléose infectieuse		GR : 3.650.000 GB : 12.600 Lympho : 45 % Mono : 14 % P.N : 36 % Eosino : 5 % plaquettes normales Paul et Bunnel ⊖ Tests de floculation ⊕ Lacet ⊕ Biopsie hépatique
	F	59	Purpura des MI 15 j. avant l'ict. Fièvre Arthrites des doigts Asthénie	3 j. avant	avec l'ictère	Guérison en 1 mois	R A A			Lympho-monocytose à 38 % plaquettes normales Tests de floculation ⊕ Signe du lacet +++

AUTEURS	SEXE	AGE	SIGNES CLINIQUES	PAR RAPPORT A L'ICTERE Apparition des arthropathies	PAR RAPPORT A L'ICTERE Disparition des arthropathies	EVOLUTION DE L'ICTERE	ANTECEDENT	DIAGNOSTIC INITIAL	PROFESSION	EXAMENS COMPLEMENTAIRES
VACHON 1957	F	32	Arthrites des genoux, épaules, coudes T. Tarsiennes Fièvre Macules prurigineuses Pétéchies du cou	25 jours		Guérison en 8 jours	RAA Allergie à la pénicilline - eczéma des mains			Lympho-monocytose à 42 % Eosino = 7 % ; plaquettes normales Lacet +++ ; BSP perturbée Biopsie hépatique
	F	74	Purpura des membres Fièvre Arthrite du poignet G Arthralgies : genoux	Forme	Aniotérique	P B H : tendance sclérogène discrète	H T A depuis 2 ans	Purpura vasculaire		Eosinophilie : 7 % Retention B S P Tests de floculation ⊕ Signe du lacet ⊕
CASASSUS 1961	M	35	Polyarthrites des pieds puis diffuses	21 j. avant	24 H. après l'ictère			Rhumatisme chronique goutte		VS : 3 Uricémie : 50 mg Waler-Rose ⊖ SGPT : 3600 SGOT : 4000
	F	48	Polyarthrites	10 j.avant				R A A	Infirmière	
LEQUESNE 1961	F	48	Polyarthrites des mains, poignets, coudes, épaules, chevilles, genoux Asthénie, amaigrissement Fébricule	30 jours avant	Quelques jours après l'ictère	Guérison		Polyarthrite rhumatoïde	Secrétaire	VS : 10 Hanger ⊖ NFS normale Radios normales
	F	35	Polyarthrites des mains Arthralgies diffuses Phase de dérouillage matinal Asthénie Troubles digestifs	33 j. avant	avec l'ictère	Guérison en 3 semaines	Transfusion pour G.E.U. 3 mois avant	Polyarthrite rhumatoïde		VS : 14-37 GR : 3.900.000 GB : 5.200 ASLO : normales
	M	40	Lumbalgies, cervicalgies, polyarthralgies genoux épaule D Arthrites métacarpo-phalang.avec raideur matinale Fébricule	17 j. avant	8 j. après l'ictère	Guérison	RAS	Polyarthrite pré-hépatitique	Médecin anesthésiste	VS : 5-12
LEVRAT 1962	M	27	Manifestations rhumatismales	15 j.avant	Pas précisée	Mort par atrophie hépatique au 11° j.				NFS normale; prothrombine : 64 % Bilirubine : 38 mg Foie atrophique, jaune foncé avec nécrose cellulaire oedème interstitiel et infiltration inflammatoire périportale à l'autopsie

AUTEURS	SEXE	AGE	SIGNES CLINIQUES	PAR RAPPORT A L'ICTERE Apparition des arthropathies	 Disparition des arthropathies	EVOLUTION DE L'ICTERE	ANTECEDENT	DIAGNOSTIC INITIAL	PROFESSION	EXAMENS COMPLEMENTAIRES
CACHIN	F	67	Fièvre; arthralgies genoux et chevilles Puis polyarthrites des 4 membres y compris les articulations des doigts.	21 j.avant	avec l'ictère	Corticothérapie - évolution sclérogène		Polyarthrite rhumatoïde		Waler-Rose ⊕ Mac Lagan = 103 u v; Kunkel : 79 uv Gros 1,4 ; SGOT = 190 ; SGPT = 300 Gamma globulines : 28,5 % PBH : aspect d'hépatite sclérogène
1963	F	49	Polyarthrites des 4 membres, y compris les doigts. Fièvre à 38°5 Asthénie	19 j.avant	avec l'ictère	Atrophie hépatique mortelle		RAA		SGOT : 90 ; SGPT : 320 Mac Lagan 90 u. Hanger +++ Gros : 1,5
LEJEUNE	F	43	Polyarthrites fluxionnaires : mains poignets cheville D. Asthénie; fièvre 11 j. plus tard purpura généralisé	20 j.avant	et du purpura au 3ème jour de l'ictère	Guérison en 3 semaines		Rhumatisme infectieux Polyarthrite rhumatoïde	Infirmière	VS = 35 mm ASLO : normaux Latex - Hanger ⊕; tests de floculation ⊕
	F	48	Angine rouge 15 j.plus tard polyarthralgies diffuses et purpura généralisé Eléments érythémateux Corticothérapie : disparition des arthrites et du purpura en 8 j.	45 j.avant	37 j.avant l'ictère (corticothérapie)	Ictère apparu à l'arrêt des corticoïdes - guérison en 15 j.		purpura rhumatoïde RAA	Soeur hospitalière	Compte d'Addis : normal ASLO normaux NFS ⊖ VS : normales Test au latex ⊕
	F	22	Angine, suivie de polyarthralgies diffuses Puis arthrites des poignets et des doigts avec raideur et dérouillage matinal Asthénie, troubles digestifs. Cervicalgies et douleurs temporo-maxillaires	30 j.avant	2 j.après l'ictère	Guérison en 15 j.	Ostéïte du pied G.	Rhumatisme infectieux Polyarthrite pré-hépatitique	Infirmière	VS : 8 mm; prélèvement de gorge ⊖ ASLO : normaux Latex et Waler-Rose ⊖ SGOT : 660; SGPT : 360 avant l'ictère Lors de l'ictère : SGOT : 810 SGPT :1130 Bilirubine : 24 mg
MILLET 1)	F	43	Polyarthrites des doigts poignets et cheville D. Puis asthénie- fébricule 10 j. plus tard purpura pétéchial généralisé	20 j.avant	et du purpura au 3ème j.de l'ictère	Guérison en 3 semaines	RAS	Rhumatisme infectieux Polyarthrite rhumatoïde	Infirmière	VS : 35 mm Positivité des tests inflammatoires hépatiques
1964 / 1965 2)	F	48	Polyarthralgies migratices Macules rosées (avec aspect purpurique aux M.I.), atteignant les M.I., fesses, visage et M.Sup. Asthénie	6 semaines avant	un mois avant l'ictère (rôle de la corticothérapie) Séquelles arthralgiques	Ictère apparu à l'arrêt des corticoïdes - guérison en 3 semaines (corticothérapie)	Angine 15 j.avant les arthralgies	Purpura rhumatoïde RAA	Soeur hospitalière	NFS : normale; VS : 15 mm ASLO : 320 U Latex ⊕ au 1/100 Lors de l'ictère : SGOT : 730 SGPT :1050 Hanger ⊕ chute de l'albumine augmentation des gamma globulines.

AUTEURS	SEXE	AGE	SIGNES CLINIQUES	PAR RAPPORT A L'ICTERE Apparition des arthropathies	 Disparition des arthropathies	EVOLUTION DE L'ICTERE	ANTECEDENT	DIAGNOSTIC INITIAL	PROFESSION	EXAMENS COMPLEMENTAIRES
3)	F	43	Polyarthrites : hanches, chevilles, poignets, métacarpo-phalangienne temporo-maxillaire G, cervicalgies Asthénie, amaigrissement, fièvre Troubles digestifs Plaques érythémateuses des M.I.	50 j.avant	et de l'érythème avec l'ictère Reprise des arthralgies à l'arrêt des corticoïdes	Guérison en 3 semaines (corticothérapie)	RAS	Polyarthrite rhumatoïde (traitement par les sels d'or)	sans	Waler-Rose ⊕ au 1/20° puis 1/800° ASLO : normaux Tests de floculation ⊕ Bilirubine 57 mg Fer sérique : 280 gamma Cellules L.E. ⊖
4) MILLET	F	22	Angine 3 j. plus tard - Polyarthrites des genoux puis diffuses Cervicalgies, douleurs temporo-Max. Fièvre - Asthénie	28 j.avant	au 2ème j.de l'ictère	Guérison 11 j. (corticothérapie)	Ostéite du pied G, guérie Primo-infection	Rhumatisme infectieux Polyarthrite pré-hépatitique	Infirmière	VS : 5 mm; NFS normale ASLO ; 80 u; prélèvement de gorge ⊖ Paul et Bunnel ⊖ cellules L.E ⊖ Latex ⊖ 4 j. avant l'ictère { SGOT = 620 u SGPT = 340 u Tests de floculation ⊕
5) 1964 1965	F	23	Polyarthrites ; hanche D, puis diffuses Cervicalgies, douleurs temporo-Max. Asthénie - inappétence - fièvre	6 j.avant	avec l'ictère et coïncidant avec le début de la corticothérapie	Guérison en 10 j.	R A S	Polyarthrite pré-hépatitique	Infirmière	NFS normale ⊖ VS normale B W ⊕ mais Kahn et VDRL ⊖ Prélèvement de gorge ⊖; ASLO normales 5 j. avant l'ictère { SGOT = 148 u SGPT = 340 u Tests de floculation ⊕
6)	M	17	Arthralgies des genoux Fièvre, vomissements Lors de l'ictère : macules des membres	8 j.avant	avec l'ictère	Hépatite à rechute à l'arrêt des corticoïdes- guérison en 6 sem.	R A S		Apprenti Boucher	Eosinophilie à 11 % VS à 50 mm Hanger ++++
7)	M	26	Polyarthralgies : lombes, hanches, épaules, coudes, poignets, doigts Asthénie	5 semaines avant	8 j.avant l'ictère	Guérison	R AS		Externe des Hôpitaux	VS : 2 mm SGPT : 150 u Hanger +++ Gros = 2
COMMANDRE	F	29	Asthénie, troubles digestifs Puis arthralgies : genoux, pied G, poignets, rachis lombo-sacré Puis polyarthrites : poignet, pied, genoux et mains Fièvre à 38°2	42 j.avant	au 7ème jour de l'ictère	Guérison en 15 j.		Polyarthrite rhumatoïde	Infirmière	VS = 17 mm NFS normale Latex et Waler-Rose ⊖ Mac Lagan 31 v SGOT = 820) lors de SGPT = 515) l'ictère
1965	M	37	Asthénie anorexie Ictère cutanéo-muqueux (corticothérapie Puis arthrite genou G Récidive ictérique 12 j.après la guérison de l'arthrite	3 j.après la disparition de l'ictère, précédant de 1 mois la rechute ictérique	Disparition en 20 j.	Rechute ictérique évolution cirrhogène	R A S		Conducteur d'engin	NFS normale VS = 41 Latex et Waler Rose ⊖ Thymol : 46 Hanger +++ Gros 1,1 SGOT = 463 SGPT = 640

AUTEURS	SEXE	AGE	SIGNES CLINIQUES	PAR RAPPORT A L'ICTERE Apparition des arthropathies	PAR RAPPORT A L'ICTERE Disparition des arthropathies	EVOLUTION DE L'ICTERE	ANTECEDENT	DIAGNOSTIC INITIAL	PROFESSION	EXAMENS COMPLEMENTAIRES
COMMANDRE 1965	F	36	Asthénie, troubles digestifs Fébricule 11 j. plus tard arthrites chevilles et poignets	4 j. avant	au 2ème jour de l'ictère	Guérison en 2 mois	RAA (8 ans plus tôt) av.atteinte mitrale-Sous extencilline & anticoagul.	Récidive de RAA- Polyarthrite pré-hépatitique	Sans	VS : 30 mm SGOT = 200 SGPT = 320 Gros 1,3 Latex et Waler Rose ⊖
HOLTZMANN & SINGER 1965	F	58	Polyarthrites : métacarpo-phalangiennes, poignets, genoux, chevilles Asthénie - Fièvre Troubles digestifs	1 mois avant	avec l'ictère	Guérison en 3 semaines	Diabète (insuline) rétinite diabétique			VS : 17/30 Waler Rose ⊖
	M		Polyarthrite Fièvre, asthénie, anorexie	15 j. avant	avec l'ictère	Guérison	Fiessinger Leroy-Reiter R A A		Militaire	VS accélérée ASLO normales Latex et Waler-Rose ⊖
LAVERDANT	M		Polyarthrite Fièvre, asthénie, anorexie	18 j. avant	avec l'ictère	Guérison	F L R R A A		Militaire	VS accélérée ASLO normales Latex et Waler-Rose ⊖
1965	M		Polyarthrite Fièvre, asthénie, anorexie	19 j. avant	avec l'ictère	Guérison	F L R R A A		Militaire	VS accélérée ASLO normales Latex et Waler-Rose ⊖
	M		Polyarthrite Fièvre, asthénie, anorexie	22 j. avant	avec l'ictère	Guérison	F L R R A A		Militaire	VS accélérée ASLO normales Latex et Waler-Rose ⊖
	1) F	48	Polyarthralgies	10 j. avant	avec l'ictère	Guérison		R A A	Infirmière	
	2) M	35	Arthralgies des pieds puis diffuses. Asthénie - Puis troubles digestifs	21 j. avant	avec l'ictère	Guérison		Rhumatisme chronique goutte		VS : 3 mm Uricémie : 50 mg Latex ⊖ SGOT : 3600 u } lors de SGPT : 4000 u } l'ictère
GUEROULT	3) F	56	Polyarthrites : épaules, poignets, genoux, pieds, métacarpo-phalangiennes Nausées Asthénie	6 j. avant	avec l'ictère	Guérison en 3 semaines	Transfusion 5 mois auparavant		Pharmacienne	VS normale Latex et Waler-Rose ⊖ Mac Lagan : 28 uv Gros : 1,5 ml SGOT : 700 SGPT : 600
DE FLAMESNIL 1970										

AUTEURS	SEXE	AGE	SIGNES CLINIQUES	PAR RAPPORT A L'ICTERE Apparition des arthropathies	PAR RAPPORT A L'ICTERE Disparition des arthropathies	EVOLUTION DE L'ICTERE	ANTECEDENT	DIAGNOSTIC INITIAL	PROFESSION	EXAMENS COMPLEMENTAIRES
4) GUEROULT	F	70	Polyarthrites : épaules, coudes, poignets, interphalangienne P. Asthénie Urticaire Troubles digestifs	40 j.AVANT	Avec l'ictère	Guérison sans séquelle	Injections parentérales qs.mois avant Syndrome de Raynaud Migraines	Rhumatisme streptococcique Polyarthrite rhumatoide Lupus		VS : 30-54 GR : 3.540.000 GB : 3.800 Eosino : 7 % SGOT = 600 SGPT = 300 Latex et Waler-Rose ⊖
5) DE	F	39	Angine Suivie de Monoarthrite genou G Puis polyarthrites plus diffuses Prurit Asthénie - Fébricule	1 mois avant	avec l'ictère	Guérison sans séquelle	Angines	Rhumatisme strept. Polyarthrite rhumatoïde	Auxilliaire médical	VS : 15-41 ASLO : 640 u Gamma globulines 31 % Cellules LE ⊖ Waler Rose ⊕ au 1/80 Latex ⊕ au 1/160 Bilirubine = 81 mg SGOT = 1020 Négativation de la Sérologie rhumatoïde lors de l'ictère
6) FLAMESNIL 1970	F	45	Polyarthrites : genoux, épaules, coudes Urticaire des M.I. Céphalées Nausées	70 j.Avant	avec l'ictère	Rétrocession en 5 j.(corticothérapie) rechute ictérique 2 m.1/2 plus tard à l'arrêt des corticoïdes précédée d'arthralgies fugaces	Colique hépatique		Laborantine	VS normale ASLO normales SGOT = 150 } avant SGPT = 280 } l'ictère SGOT = 500 } lors de SGPT = 1000 } l'ictère Tests de floculation : normaux Paul et Bunnel ⊖
7)	F	35	Fièvre Polyarthralgies : coudes, mains genou G., épaules Arthrites genou et cheville G. Asthénie Anorexie	10 j.avant		Guérison en 17 j.			Infirmière	
8)	F	22	Conjonctivite purulente Polyarthrites : genoux, chevilles, interphalangienne P. Corticothérapie, indométacine Prurit	2 mois avant	avec l'ictère	Guérison		RAA F.L.R. Polyarthrite rhumatoïde	Enseignante en Tunisie	VS : 52/97 Streptocoque hémolytique dans la gorge ASLO : 960 u SGOT : 120 u SGPT : 140 u Ponction du genou G : liquide inflammatoire P B H : Hépatite virale cholostatique

AUTEURS	SEXE	AGE	SIGNES CLINIQUES	PAR RAPPORT A L'ICTERE Apparition des arthropathies	PAR RAPPORT A L'ICTERE Disparition des arthropathies	EVOLUTION DE L'ICTERE	ANTECEDENT	DIAGNOSTIC INITIAL	PROFESSION	EXAMENS COMPLEMENTAIRES
9) GUEROULT DE FLAMESNIL 1970	M	24	Polyarthralgies : mains, épaules permanentes - raideur matinale Asthénie, nausées Urticaire	7 j.avant	avec l'ictère	Guérison	Uréthrite gonococcique	Rhumatisme gonococcique		VS : 1-3 mm Bilirubine : 200 mg SGOT = 800 SGPT = 900 Waler-Rose ⊖
10)	M	85	Polyarthrites des mains, poignets, genoux Urticaire Asthénie Troubles digestifs	18 j.avant	1 mois après le début de l'ictère (corticothérapie) Puis récidive ayant nécessité une corticothérapie prolongée	Guérison	Intervention pour épithéliomacolique, 3 mois avant l'ictère (transfusions)	Polyarthrite rhumatoïde polyarthrite pré-hépatitique	Egyptologue	VS : 10-25 SGOT : 320 SGPT : 440 Latex et Waler Rose : douteux Cellules L E ⊖
11)	M	58	Polyarthrites généralisées migratrices Eruption scarlatiniforme des chevilles, puis du tronc et des membres sup.	Hépatite anictérique	Durée 15 j.	5 mois de corticothérapie- rechute ictérique 3 mois plus tard	Intervention 2 mois 1/2 plus tôt	Rhumatisme streptococcique - Polyarthrite pré-hépatitique	Critique musical	Eosinophilie : 7 % US = 28 ASLO = 360 u SGOT = 600 SGPT = 1800 PBH : confirme l'hépatite virale
ALPERT 1971	M		Oedème des plantes des pieds et urticaire Puis arthrites des doigts et des genoux avec épanchement 17 cas : 9 hommes et 8 femmes dont 15 cas avec atteinte interphalangienne proximale - préictérique. 2 cas avec arthrite lors de l'ictère	avant l'ictère	avec l'apparition de l'ictère 2 cas d'arthrites ont duré 6 mois comme l'hépatite	Guérison			Médecin	Présence d'Ag AU 17 cas avec H A A ⊕
BARDET-LEHMAN 1971	F	45	Angine - Fièvre - avec polyarthrites : épaules, genoux, coudes, doigts Douleurs nocturnes Dérouillage matinal Asthénie Fièvre	6 semaines avant	avec l'ictère		Aphtose buccale récidivante	Polyarthrite rhumatoïde		NSF normale VS : 28/59 ASLO : 400 u Latex et Waler-Rose ⊖ Anti D N A ⊖ Bilirubine : 47 mg/l SGPT = 1500 u SGOT = 700 u Gamma globulines : 20 % Fer sérique : 200 gamma:100 ml

AUTEURS	SEXE	AGE	SIGNES CLINIQUES	PAR RAPPORT A L'ICTERE Apparition des arthropathies	PAR RAPPORT A L'ICTERE Disparition des arthropathies	EVOLUTION DE L'ICTERE	ANTECEDENT	DIAGNOSTIC INITIAL	PROFESSION	EXAMENS COMPLEMENTAIRES
FERNANDEZ 1971	M	25	Polyarthrites : des genoux (épanchement) chevilles interphalangiennes distales métacarpophalangienne Lumbalgies Macules et pétéchies des jambes Un mois après, anorexie, épigastralgies	46 j.avant	avec l'ictère	Guérison en 5 semaines	Mononucléose I ulcère duodénal		Interne en médecine	VS : 5 mm NFS monocytose ASLO = 1/333 anticorps anti DNA ⊖ Complément sérique CH50 = 250 u Test au latex • Ponction cheville : Leucocytes 1825/mm3 Lympho 82 % Mono 15 % Neutro 3 % • Ponction genou Leucocytes 100/mm3 Lympho 15 % Mono 80 % Neutro 5 % SGOT = 1340 u/ml SEPT = 1320 Bilirubine 34 Recherche d'antigène australie ⊖ dans le sérum et le liquide articulaire
	F	34	Urticaire pendant 3 j. { tronc - bras - jambe - paupières Puis éruption maculeuse des MI durant 2 j. 15 j. plus tard = Polyarthrites { Métacarpophalangienne, Métatarsophalangienne, coudes Cervicalgies Anorexie	1 mois avant	pas précisée	Subictère guérison en 12 j.	RAA			VS : 53 mm NFS normale ASLO : 1/300 Anticorps anti DNA ⊖ Test au latex ⊖ SGOT = 118 SGPT = 207 Bilirubine : 19 Thymol ⊕ Gamma globulines : 32 % Recherche d'ag AU ⊖ mais faite 5 ans plus tard
P.J. Mc KENNA J.T. O'BRIAN H.Z. SCHEINMAN 1971	F	16	Angine Polyarthrites : épaule G - poignets chevilles, genou D Fièvre	8 j.avant	8 j. après le début de l'ictère	Guérison	Injection IV de drogue 3 semaines plus tôt	Hépatite sérique, associée à une arthrite gonococcique	Etudiante	Hyperleucocytose à 12600 Bilirubine T : 74 mg SGOT = 750 LDH = 470 unités/ml Présence d'Ag AU dans le sérum et dans le liquide synovial

AUTEURS	SEXE	AGE	SIGNES CLINIQUES	PAR RAPPORT A L'ICTERE Apparition des arthropathies	PAR RAPPORT A L'ICTERE Disparition des arthropathies	EVOLUTION DE L'ICTERE	ANTECEDENT	DIAGNOSTIC INITIAL	PROFESSION	EXAMENS COMPLEMENTAIRES
ONION 1971	M	20	Polyarthrites : chevilles, genoux Arthralgies : hanches, épaules dorsalgies 15 j. plus tard	23 j. avant	24 H. après l'ictère	6 Semaines	Contage avec un sujet atteint d'hépatite B, 2 mois plus tôt	R A A		NFS normale; VS = 16 ASLO normales Facteur rhumatoïde ⊖ VDRL légèrement ⊕ mais immunofluorescence ⊖ Liquide articulaire : 4,2 g/100 ml de protides 108 mg/100 ml de sucre 11.000 monocucléaires, avec prédominante de macrophages Ag australie présent dans le liquide articulaire et dans le sérum Complément abaissé dans le sérum et le liquide synovial à la phase aïgue des arthrites, taux normalisés lors de l'ictère. En 6 semaines : disparition de l'Ag AU et apparition de l'AC AU.
"	M	26	Polyarthrites : mains genoux chevilles Arthralgies : hanche, coude, épaule 2 j. plus tard : Erythème des pieds, jambes, av.bras Malaise général	12 j. avant	13 j. après l'ictère	6 semaines	Compagnon de chambre utilisant drogue I V.	L E A D		VS = 17 N F S normale Facteur rhumatoïde ⊖ A S L O normales VDRL faiblement ⊕ mais immuno-fluorescence ⊖ Anticorps anti-nucléaires ⊖ Paul et Bunnel ⊖ Ag Australie détecté { dans le sérum et le liquide synovial Liquide synovial : 145 GB avec 90% de PN Diminution du complément dans l'articulation et le sérum 6 semaines plus tard, disparition de l'Ag A U avec apparition de l'AC AU
"	M	25	Polyarthrites : interphalangienne P Métacarpo. P Poignets- hanches Genoux Cervicalgies, lumbalgies, douleurs temporo maxillaire	11 j. avant	avec l'ictère	Sortie prématurée de l'hôpital	utilisait drogue I V.	polyarthrite rhumatoïde		Lymphocytose Cellules L E ⊖ ; facteur rhumatoïde ⊖ VDRL ⊖ ; ASLO normales Ag AU détecté dans le sérum et le liquide articulaire Liquide synovial : protides : 2g/100 ml glucose : 90 mg/100 m pas de GR. GB = 4.000 Mononucléaires : 90 % CH50 sérique : 61 u/ml CH50 inférieur à 20 dans le liquide synovial

AUTEURS	SEXE	Age	SIGNES CLINIQUES	PAR RAPPORT A L'ICTERE Apparition des arthropathies	 Disparition des arthropathies	EVOLUTION DE L'ICTERE	ANTECEDENT	DIAGNOSTIC INITIAL	PROFESSION	EXAMENS COMPLEMENTAIRES
KING HOLMES et J. BROWN 1971			3 cas de polyarthrites et rash survenu 2 à 14 j. avant l'ictère							L'antigène Australie fut détecté dans les 3 cas
	F	20	Cervicalgies Asthénie	4 semaines avant	2 semaines après le départ de l'ictère	Guérison en 2 mois		Syndrome pré-hépatitique	Stagiaire en pharmacie	SGPT = 480 au début des cervicalgies Présence d'Ag Australie 1 mois plus tard, Bilirubine = 47 mg/l SGPT = 1650
BERTRAND TREPO ET BRETTE 1972	F		Cervicalgies Polyarthralgies Céphalées - Asthénie	Hépatite anictérique		Guérison		Syndrome pré-hépatitique	Laborantine	SGPT = 1800 u R F Bilirubine 9 mg/l Phosphatases alcalines 23 u K A Présence d'Ag australie
	F		Polyarthralgies	4 j. avant		Guérison			Infirmière	SGPT = 2800 Bilirubine = 38 mg/l Pas d'Ag australie
	F		Cervicalgies Arthralgies épaule D	15 j. avant		Guérison			Infirmière	SGPT = 2000 Phosphatases alcalines 29 Présence d'Ag australie
			Les auteurs signalent 3 autres observations : chez 2 femmes et 1 homme, avec cervicalgies plus discrètes précédant l'ictère							Ag australie retrouvé dans les 2 cas où il fut recherché
GUEROULT N. DORFMAN H. ETIENNE J.P.	F	70	Arthralgies diffuses Fièvre 5 j. plus tard arthrites Métacarpo phalangiennes Asthénie lors de l'ictère	10 j. avant	5 j. après début ictère (corticothérapie)	Guérison (50 j. de corticothérapie)	Opération avec transfusion 78 j. avant l'atteinte articulaire	Polyarthrite rhumatoïde		SGOT = 800 u I SGPT = 1250 u I NFS : normales ; V S : 10/25 mm Fibrine 2g 80 Latex et Waler-Rose ⊖ Présence d'Ag A U 3 mois plus tard disparition de l'Ag 7 mois plus tard apparition de l'anticorps anti A U

AUTEURS	SEXE	AGE	SIGNES CLINIQUES	PAR RAPPORT A L'ICTERE Apparition des arthropathies	PAR RAPPORT A L'ICTERE Disparition des arthropathies	EVOLUTION DE L'ICTERE	ANTECEDENT	DIAGNOSTIC INITIAL	PROFESSION	EXAMENS COMPLEMENTAIRES
GUEROULT N. 1972	F	83	Arthralgies diffuses Arthrites : poignets doigts Asthénie Anorexie Fièvre	24 j. avant	13 j. après début ictère (corticothérapie)	Favorable	Coxarthrose paget osseux évacuation chirurgicale d'un hématome transfusion 126 j. avant les arthrites	Traitée par phénylbutazone avant l'ictère		VS = 40-76 SGOT = 1100 u i SGPT = 550 u i Thymol 27 u v. Kunkelphénol : 32 u v Bilirubine : 62,5 mg/l Présence d'Ag A U Latex faiblement + 1/20 Waler-Rose ⊖ 4 mois plus tard disparition de l'Ag A U
(Malade du Service du Pr. P. MILLIEZ)	F	45	Arthrites genoux - poignets - mains Asthénie Céphalée Troubles digestifs	42 j. avant	6ème j. de l'ictère	Favorable	Primo-infection récente, traitée par I N H et rifampicine Mari de la malade porteur de l'Ag A U (transplantation rénale)	Polyarthrite prémonitoire d'hépatite virale		VS = 22-54 SGOT = 78 U I SGPT = 140 42 j. plus tard : SGOT = 250 SGPT = 220 Latex ⊕ Waler-Rose ⊖ Ag Au ⊕ au 1/256
MADHAVAN FRANK COX 1972	F	29	Arthrites des 2 mains épaules coudes - genoux chevilles - orteils Oedème péribuccal Vésiculo papules des genoux et des articulations des mains	Forme anictérique	Régression en 5 j.	Normalisation du bilan hépatique en 3 semaines	3 mois plus tôt intervention pour occusion. Transfusion			NFS V S normales Cellules L E ⊖ Facteur rhumatoïde ⊖ ASLO = 166 u Todd Complément sérique : 137 u/ml SGOT = 585 U I Recherches d'Ag et A C australie négatives
STEVENS et Coll. 1972	F	22	Arthrites coudes genoux mains, chevilles et orteils 12 j. plus tard, troubles digestifs	Forme anictérique	Régression en 10 j. (Salicylès)	Sortie rapide de l'hôpital	Usage de drogue I V.			NFS et VS normales Latex ⊖ Cellules LE ⊖ et anticorps anti DNA ⊖ ASLO 250 SGOT = 420 u Henry présence d'Ag AU

AUTEURS	SEXE	AGE	SIGNES CLINIQUES	PAR RAPPORT A L'ICTERE Apparition des arthropathies	PAR RAPPORT A L'ICTERE Disparition des arthropathies	EVOLUTION DE L'ICTERE	ANTECEDENT	DIAGNOSTIC INITIAL	PROFESSION	EXAMENS COMPLEMENTAIRES
STEVENS et coll. 1972	F	14	Prurit et urticaire : bras, jambes et dos Oedèmes palpebraux Arthrites des poignets - genoux interphalangiennes P Anorexie	Forme anictérique	Regression en 16 j.	Normalisation du bilan hépatique en 3 semaines			Ecolière	NFS normale Facteurs antinucléaires ⊖ Latex ⊖ Paul et Bunnel ⊖ ASLO 330 SGOT : 255 u Présence d'Ag A U
TREPO CH.	M		Myalgies Polyarthrite fébrile Eruption pseudo urticarienne						Médecin	Ag et Ac australie présents dès la phase prodromique 20 j. plus tard, seul d'Ag est détecté.

C H A P I T R E V

ETUDE CLINIQUE DES MANIFESTATIONS ARTICULAIRES

A - CONTEXTE ETIOLOGIQUE

L'hépatite virale, fréquente actuellement, au 5ème rang des maladies infectieuses aux U.S.A., atteignant en Europe Centrale et Orientale 0,2 % de la population, a fait l'objet, ces dernières années, de travaux importants concernant notamment l'épidémiologie, l'immunité et la prophylaxie.

La découverte de l'antigène Australie en 1964 par BLUMBERG, caractérisant l'hépatite d'inoculation à virus B, permit de distinguer, de façon plus précise, l'hépatite infectieuse à virus A ou IH, ou MS1 et l'hépatite d'inoculation à virus B ou SH (sérum hepatitis) ou MS2, les critères classiques de contamination exclusivement orale pour l'hépatite infectieuse, et de contamination uniquement parentérale pour SH n'étant plus valables.

I - L'HEPATITE A VIRUS A

. a - Etude épidémiologique de l'hépatite à virus A

1/- Terrain

L'hépatite infectieuse atteint électivement l'enfant de moins de 15 ans, puis l'adolescent et l'adulte jeune, sans électivité de sexe.

Elle peut réaliser :

- une maladie épidémique, atteignant électivement les armées (nombreux cas lors des deux dernières guerres mondiales, guerre de Corée, d'Algérie, du Vietnam ...);
- une forme endémique, atteignant des petites collectivités (écoles, familles nombreuses, épidémies de quartier);
- une forme sporadique survenant surtout au printemps.

2/ - Fréquence de l'hépatite virale

L'hépatite virale, de fréquence croissante actuellement selon les statistiques des pays où la déclaration est obligatoire depuis plusieurs années, atteignait un taux de morbidité de 57,1 pour 100.000 habitants aux U.S.A. en 1970, en Europe Centrale et Orientale elle atteint ou dépasse 200 cas pour 100.000 habitants.

La France ne possédant pas de statistiques officielles, la déclaration de cette maladie n'étant obligatoire que depuis Janvier 73, il est impossible d'affirmer objectivement une augmentation de fréquence de l'hépatite virale.

3/ - Source de contamination

L'homme est actuellement le seul réservoir de virus connu.

Le virus A est éliminé précocement dans les excrétats, 2 à 20 jours avant l'ictère, et jusqu'au huitième jour après l'ictère.

4/ - Mode de contamination

- Contamination par voie orale -

La transmission indirecte se fait surtout par voie orale, les vecteurs étant les aliments contaminés par des souillures d'origine fécale.

- L'eau de boisson, la plus fréquemment en cause, est à l'origine de la plupart des épidémies. L'adjonction de chlore aux doses usuelles n'assure pas une prophylaxie suffisante.
- Le lait, le beurre et les crudités sont à l'origine de petites épidémies.
- Les coquillages consommés crus peuvent également transmettre l'hépatite A.

La transmission inter-humaine directe à partir des mains souillées et objets contaminés (vaisselle, linge ..) est fréquente et responsable pour CACHIN(22) de la prolongation de certaines épidémies, et probablement en cause dans la plupart des formes sporadiques.

- Contamination par voie parentérale -

La possibilité de transmission parentérale de l'hépatite à virus A, possible en raison de la virémie, a été démontrée par les études expérimentales de KRUGMAN et GILES (57), à l'Institution de Willowbrook où l'hépatite est endémo-épidémique.

Transfusions et instruments mal stérilisés peuvent transmettre la maladie.

Ce mode de contamination est cependant moins fréquent que par voie orale.

5/ - Période d'incubation

La période d'incubation définie par l'intervalle de temps écoulé entre le contage et l'apparition de l'ictère, ou l'augmentation des transaminases, est de 15 à 40 jours. Elle peut être modifiée inversement proportionnellement à la dose de virus infectant.

TREPO (99) préconise d'admettre une durée d'incubation de 15 à 50 jours, à partir du 40ème jour une hépatite d'inoculation peut être en cause également et il est impossible alors de différencier les deux types d'hépatite sur ce seul critère.

KRUGMAN et GILES (57), au cours de leurs expérimentations avec ingestions ou injections de sérum provenant de malades atteints d'hépatite infectieuse MS1, ont trouvé une période d'incubation pratiquement identique après contamination par voie orale (33 à 40 jours - soit une moyenne de 35 jours), et après injection parentérale (29 à 43 jours, soit une moyenne de 35 jours également).

. b - Etude du virus de l'hépatite A

L'absence d'animal réceptif connu jusqu'à ces dernières années, a considérablement retardé l'étude expérimentale et virologique de la maladie, et explique le recours à l'expérimentation humaine entrepris dès 1940 aux U.S.A.

La grande résistance des agents viraux de l'hépatite A et B aux agents physiques et chimiques détruisant la plupart des autres virus, est connue de longue date.

Ils résistent :

- à la chaleur : 60° pendant plusieurs heures
- au froid : KRUGMAN a montré qu'un sérum contaminé mis à -20° pendant 17 mois pouvait encore transmettre la maladie.

• aux antiseptiques employés aux concentrations usuelles.

Récemment, deux équipes de chercheurs, celle du MERCK Institute for therapeutic Research à West-Point, dirigée par M. R. HILLEMAN, la deuxième du LOUISIANA State University International Center for Research and Training, de San José (Costa-Rica), isolèrent une souche virale " C R 326 " chez le marmouset, variété de singe d'Amérique du Sud, qui pourrait être le virus de l'hépatite A.

Si la souche virale " C R 326 " est bien l'agent de l'hépatite A, la possibilité d'isoler et de cultiver le virus à partir de l'animal, facilitera grandement les recherches fondamentales et, en particulier, la mise au point d'un vaccin.

• c - Immunité

L'hépatite infectieuse confère une bonne immunité, KRUGMAN signale cependant la possibilité de survenue d'une 2ème hépatite infectieuse, dans 4 % des cas.

Par contre, il n'existe pas d'immunité croisée avec l'hépatite d'inoculation.

• d - Prophylaxie

La prophylaxie collective consiste à rechercher le vecteur, surtout dans les cas endémo-épidémiques : l'eau de boisson est fréquemment en cause. La stérilisation de l'eau de boisson a été proposée, l'adjonction de chlore aux doses habituelles étant insuffisante.

Prophylaxie individuelle : l'isolement du malade et de son entourage ne modifie pas significativement la propagation de l'hépatite, comme l'a montré une étude de l'O.M.S. en 1964, la contamination pouvant précéder l'ictère, et les formes anictériques d'autre part étant fréquentes.

Par contre les mesures d'hygiène concernant le malade, objets strictement individuels, désinfection des selles, seringues à usage unique, sont des mesures importantes à observer.

L'entourage doit observer les règles d'hygiène élémentaires, en particulier la désinfection soigneuse des mains.

L'injection préventive de gamma-globulines, a été préconisée, pour les sujets exposés à l'hépatite infectieuse, dès 1945.

Classiquement, à la suite des travaux de STOKES et de NEEFE, cette méthode semblait efficace.

Une étude du service de Santé de l'armée Américaine concluait à une diminution significative de l'hépatite après injection de gamma-globulines, avec rappel tous les 6 mois.

Cependant, certaines statistiques, et en particulier celle de l'armée Française en Algérie portant sur 128.000 cas, furent décevantes, la protection ne s'avérant efficace que pendant 3 mois.

Ch. LAVERDANT (61), entre 1970 et 1971, entreprit une nouvelle étude de la prophylaxie de masse par les gamma-globulines, sur 365 militaires appelés à séjourner dans un pays tropical à forte endémie hépatique. Les résultats confirment l'action préventive des gamma-globulines standart dans les 3 mois qui suivent l'injection, aucun cas d'hépatite n'ayant été observé pendant cette période alors que 18 cas étaient notés chez les sujets " non protégés " ; par contre, après le troisième mois, la fréquence de l'hépatite est identique parmi les sujets non protégés, les sujets ayant reçu une injection unique ou des injections répétées de gamma globulines.

LAVERDANT, rappelant que les gamma-globulines standart qu'il a utilisées ont une teneur variable en anticorps spécifiques, et qu'une différence antigènique pourrait exister entre les virus suivant la localisation géographique, laisse cependant une place au doute quant à l'inefficacité des gamma-blobulines après le 3ème mois.

II - L'HEPATITE A VIRUS B

1/ - Terrain - Fréquence

Considérée comme transmise exclusivement par voie parentérale jusqu'à ces dernières années, l'hépatite d'inoculation peut également être transmise par voie orale comme l'a démontré KRUGMAN (57).

L'hépatite B peut survenir à tout âge, cependant, elle est rare chez l'enfant.

Sa fréquence, en augmentation croissante avec le développement de la médecine, et les toxicomanies, pose un certain nombre de problèmes épidémiologiques et prophylactiques.

2/ - L'Antigène Australie

. a - Historique

En 1964, BLUMBERG, à l'occasion d'une étude sur les lipoprotéines sériques des polytransfusés, trouva dans le sérum de deux sujets hémophiles des précipitines réagissant électivement avec le sérum d'un indigène australien. L'antigène ainsi mis en évidence fut appelé : Antigène Australie (38).

Ultérieurement, BLUMBERG, étudiant la répartition géographique de l'antigène, le retrouva d'abord avec une certaine fréquence parmi les leucémiques et les mongoliens, puis, constatant sa grande fréquence parmi les sujets atteints d'hépatite virale, il pensa que l'antigène australie pouvait être le virus de l'hépatite d'inoculation.

PRINCE, en 1968, examinant régulièrement le sérum de sujets transfusés, qu'il faisait réagir avec le sérum d'un hémophile polytransfusé, mit en évidence une augmentation des précipitines chez un malade transfusé 3 mois auparavant. PRINCE montra que cet antigène était spécifique de l'hépatite sérique d'où son nom d'antigène : S H (sérum hepatitis).

Ultérieurement, PRINCE et BLUMBERG, reconnurent l'identité entre l'antigène Australie et l'antigène S H.

KRUGMAN et GILES (57), au cours de leur expérimentation à Willowbrook, confirment la spécificité de l'antigène Australie au cours de l'hépatite B, et le retrouvent dans 100 % des cas.

. b - Mise en évidence de l'antigène Australie

La réaction de fixation du complément est une méthode sensible et fidèle, basée sur la formation d'un complexe antigène-anticorps capable de fixer et d'activer le complément (31). Cette méthode permet un dosage quantitatif de l'antigène. Le résultat est obtenu en quelques heures.

Les réactions de précipitation sont basées sur la mise en évidence d'une ligne de précipitation à la rencontre de l'antigène et de l'anticorps australie diffusant dans un gel.

- L'immunodiffusion, nécessitant un minimum de matériel, est une technique très employée, mais peu sensible, les résultats sont connus en 3 jours.
- L'immunoélectrodiffusion, méthode rapide, nécessitant 3 heures, sensible, permettant une semi-automatisation, est utilisée dans la plupart des centres de transfusion. Elle permet de détecter simultanément l'anticorps et l'antigène Australie.

L'hémagglutination et les méthodes radio-immunologiques, très sensibles, détectent 4 à 5 fois plus de porteurs d'antigène que les méthodes précédentes pour J.P. SOULIER, sont des techniques chères qui ne sont utilisées que par certains laboratoires spécialisés.

Le microscope électronique, utilisé dans les laboratoires de recherche, permet de dénombrer les particules d'antigène australie et leur étude morphologique.

La technique d'immunofluorescence a permis aux chercheurs de mettre en évidence l'antigène australie dans les noyaux des hépatocytes, alors même que l'antigène n'était pas retrouvé dans le sérum.

. c - Etude ultrastructurale de l'antigène Australie

L'étude ultrastructurale de l'antigène australie au microscope électronique montre 3 types essentiels de particules :

- les formes sphériques, les plus nombreuses, d'aspect homogène, leur diamètre varie entre 16 et 25 nanomètres; elles sont formées de sous-unités élémentaires.
- les formes tubulaires, rencontrées surtout chez les porteurs chroniques d'antigène Australia, leur longueur est de 40 à 600 nm.
- les formes en cocarde ou particules de DANE, constituées de deux cercles concentriques; chaque cercle est formé de sous unités de 30 angstroms. Très peu nombreuses dans la majorité des sérums renfermant l'antigène Australie, ces formes se rencontrent à des taux élevés, au cours des déficits immunitaires (Insuffisants rénaux, transplantés, leucémies sous chimiothérapie, collagenoses), et au cours des hépatites chroniques comme l'ont montré O. COULERU et R. MOULIAS.(30).

DANE et COSSART considèrent que les particules en cocarde, uniquement, correspondent au virus B complet.

Au microscope électronique, l'antigène Australie apparaît, soit sous forme de particules libres, soit agrégées les unes aux autres. La signification de ces agrégats est discutée : il pourrait s'agir d'artefacts produits lors de la centrifugation, ou d'immuns-complexes antigènes-anticorps australie circulants.

Cependant, les expérimentations de formation d'immuns-complexes in vitro de O. COULERU et R. MOULIAS (30), et l'analogie entre les agrégats observés dans le sérum de certains sujets et ceux réalisés in vitro par l'adjonction de sérum anti-australie en excès à des particules d'antigène Australie libre, constitue pour ces auteurs un argument en faveur de la nature d'immuns complexes de ces agrégats.

Ayant retrouvé l'antigène australie en période pré-ictérique chez trois malades, l'examen du sérum au microscope électronique dès cette phase, montra des particules australie agrégées, et quelques formes libres; le sérum était anti-complémentaire. Selon ces auteurs, cet aspect pourrait résulter d'immuns-complexes en excès d'antigène, les manifestations pré-ictériques étant en rapport avec ces immuns complexes circulants.

Au cours de la phase aigue de l'hépatite, ils retrouvèrent surtout des formes sphériques, puis des formes tubulaires, les formes en cocarde étant rares.

Chez les porteurs " sains ", l'étude du sérum au microscope électronique montre une majorité de formes sphériques ou tubulaires; les formes en cocarde sont très rares.

. d - Les sous-groupes de l'antigène Australie

LEVENE et BLUMBERG ont les premiers mis en évidence le sous-type a , commun à tous les antigènes Australie, et les sous-types b et c .

LE BOUVIER a confirmé la spécificité a commune, et a identifié les sous types d , y et x , différents des sous-types de BLUMBERG.

La détermination du même sous-type d ou y dans des communautés restreintes, cercles de famille, unités d'hémodialyse.., au cours d'épidémie à hépatite B, retrouvée par différents auteurs, SOULIER en particulier (32), montre que les sous-types a, d et y dépendent du virus et non de l'hôte. Par contre, le déterminant x dépendrait de l'hôte pour BOUVIER.

Dorénavant, la possibilité de déterminer les sous-types de l'antigène australie, facilitera l'étude épidémiologique de l'hépatite d'inoculation, permettant de mettre en cause presque à coup sûr, ou d'éliminer une source de contagion possible.

. e - Signification clinique de l'antigène Australie

Les études d'OKOCHI , GOCKE et HAVEY ont montré que l'injection d'un sérum contenant l'antigène australie, engendrait une hépatite clinique et biologique dans 50 % des cas environ, et l'apparition d'anticorps dans 25 % des cas.

La plupart des auteurs, admettent aujourd'hui que l'antigène australie est le virus ou tout au-moins une partie du virus de l'hépatite B. La présence de l'antigène australie caractérise donc l'hépatite d'inoculation, l'absence de l'antigène, par contre ne permet pas d'éliminer complètement ce diagnostic, une recherche négative pouvant résulter d'une technique de laboratoire pas assez sensible.

Au cours de l'hépatite aigue, l'antigène peut être détecté dans le sang précocement après le contage. KRUGMAN et GILES (57), ont détecté l'antigène australie 29 à 43 jours après exposition parentérale à MS2, 10 à 50 jours avant l'augmentation des transaminases, après exposition orale à MS2, l'antigène a été retrouvé plus tardivement, 68 à 81 jours plus tard, 20 à 27 jours avant l'augmentation des transaminases. L'antigène australie persiste jusqu'à la fin de l'ictère, disparaissant 10 à 40 jours plus tard, en règle générale. KRUGMAN a montré que l'antigène australie persistait dans le sérum, pendant 49 jours en moyenne dans 63 % des cas.

L'antigène australie peut persister des mois, voire des années en cas d'hépatite prolongée, cirrhogène ou non, les taux d'antigène sont inférieurs à ceux de la phase aigüe, et les taux d'anticorps australie sont inférieurs à ceux de l'antigène.

L'antigène australie peut également être retrouvé pendant une longue période au cours de l'hépatite chronique active (84), à forme post-hépatitique, prédominant chez l'homme, et s'accompagnant de manifestations systémiques modérées. Cette forme d'hépatite chronique active, semble d'étiologie virale. Une revue de la littérature mondiale portant sur 762 sujets atteints d'hépatite chronique a retrouvé l'antigène australie chez 30 % des malades.

La recherche de l'antigène australie, permet d'une part, de déceler le stade initial de l'hépatite sérique, en particulier chez les sujets exposés (transfusés, dialysés, personnel hospitalier ...), et de différencier hépatite épidémique et hépatite d'inoculation, d'autre part de suivre l'évolution de la maladie.

Les sujets ayant subi de nombreuses transfusions dès l'enfance, tels les hémophiles et les thalassémiques, sont assez fréquemment porteurs de l'antigène australie, avec apparition de l'anticorps correspondant.

La présence prolongée de l'antigène australie, est également retrouvée avec une certaine fréquence, chez les malades présentant un déficit immunitaire :

- mongoliens
- leucémiques (leucémies lymphoïdes chroniques, leucoses traitées par les immunodépresseurs)
- hémodialysés chroniques
- transplantés rénaux
- malades atteints de lèpre lépromateuse.

Ces malades, sans signe clinique d'hépatite, avec signes biologiques d'atteinte hépatique modérés et inconstants, présentent par contre des signes histologiques d'hépatite (86). L'anticorps anti-australie, est très rarement retrouvé chez ces sujets en raison de leur déficit immunitaire. Ces malades, en particulier les hémodialysés, représentent un réservoir de virus important avec un risque de contamination non négligeable pour le personnel médical; ce dernier, peut contracter une hépatite aigüe ictérique typique, avec présence d'antigène australie régressant dans les délais habituels, tandis que les hémodialysés, font le plus souvent une hépatite anictérique, avec transaminases peu élevées, et lésions inflammatoires de l'espace porte avec cytolyse minime (14).

L'antigène australie est également retrouvé de façon persistante chez un certain nombre des sujets, dits " porteurs sains ". Ces sujets n'ont pas d'anticorps australie, ne présentent pas le plus souvent d'atteinte clinique du foie, les examens biologiques, sont normaux, ou peu perturbés, par contre, les signes histologiques d'atteinte hépatique semblent assez fréquents, du moins parmi les nombreux porteurs africains (85). Ces "porteurs sains " jouent un rôle capital dans l'épidémiologie de l'hépatite à virus B.

L'antigène australie est également fréquemment retrouvé chez les malades atteints de cancer primitif du foie (85).

Les auteurs lyonnais, Ch. TREPO et J. THIVOLET, ont signalé les premiers en 1970 (97), la présence de l'antigène australie au cours de certaines périartérites noueuses histologiquement confirmées. Actuellement, certains auteurs considèrent que l'antigène pourrait être à l'origine de 10 % des périartérites noueuses.

. f - Epidémiologie de l'antigène Australie

Les sujets atteints d'hépatite sérique, et surtout les porteurs chroniques d'antigène Australie constituent le réservoir de virus de l'hépatite B.

La fréquence de l'antigénémie, varie avec divers facteurs. Les " porteurs sains " semblent prédominer parmi le sexe masculin : les statistiques du Pr. CAZAL (26), montrent une antigénémie de 0,66 % chez les hommes, contre 0,19 % chez les femmes.

Le niveau de vie intervient également, la fréquence de l'antigénémie étant d'autant plus élevée que les conditions matérielles et sanitaires sont insuffisantes.

Dans les pays ayant à la fois recours aux donneurs de sang rémunérés et bénévoles, l'antigène australie est plus fréquemment retrouvé dans le premier groupe, probablement comme le fait remarquer SOULIER (94), en raison des conditions sanitaires plus défavorables, d'autre part, les donneurs rémunérés, se recrutent volontiers parmi les drogués.

La densité de la population, rentre également en ligne de compte : les porteurs de l'antigène sont plus nombreux en zone urbaine qu'en zone rurale.

Les membres de la profession médicale et paramédicale, semblent être plus fréquemment porteurs de l'antigène (2 %) que le reste de la population.

Enfin, l'antigénémie dépend surtout de la situation géographique (26) . En France on retrouve 0,15 à 0,40 % de porteurs sains selon les régions, les plus forts pourcentages étant retrouvés en Languedoc. Dans les autres pays d'Europe du Nord les chiffres sont pratiquement identiques, sauf en Pologne ou 0,92 % de la population est porteuse de l'antigène australie.

En Europe méditerranéenne, le pourcentage est parfois supérieur à 1 % . Aux U.S.A. une statistique faite en 1971 trouve 12.500 " porteurs sains " sur 3.000.000 de donneurs de sang, soit 0,42 %.

La grande fréquence de l'antigénémie dans les zones tropicales d'Afrique et d'Asie atteignant environ 10 % de la population selon PRINCE, a suscité de nombreuses études épidémiologiques en Afrique notamment. BLUMBERG et son école, suggèrent la présence d'un gène récessif AU 1, qui lorsqu'il se trouve à l'état homozygote, favoriserait la tolérance de l'antigène.

Le taux d'antigène varie également avec le facteur racial, parmi les habitants d'une même région, c'est ainsi qu'il est de 6,3 % chez les sujets noirs de Rhodésie, contre 0,2 % parmi la population blanche.

PRINCE et ses collaborateurs (77), pour tenter d'expliquer la grande fréquence des porteurs chroniques dans les zones intertropicales peu médicalisées, pensèrent que les moustiques contribuaient à disséminer l'antigène. Partant de cette hypothèse, ils examinèrent donc des arthropodes parasites de l'homme, au Kenya et en Ouganda, et retrouvèrent l'antigène chez un certain nombre d'entre eux.

De même, des arthropodes ont été contaminés expérimentalement à partir de sujets volontaires porteurs de l'antigène.

PRINCE pense que l'exposition dès le jeune âge, aux piqûres de moustiques contaminés, expliquerait la grande fréquence des porteurs chroniques de l'antigène dans ces régions. Il incrimine également, les puces, les tiques et les mouches, non seulement dans les régions tropicales, mais également dans les zones tempérées, à moindre fréquence cependant.

3/ - Mode de contamination de l'hépatite B

• a - Contamination par voie parentérale

L'hépatite d'inoculation, a été considérée comme transmise uniquement par voie parentérale jusqu'à ces dernières années, d'où son nom d'hépatite de la seringue.

- La transmission directe :

Transfusion sanguine et injections de plasma sont les principales causes de transmission de l'hépatite B. Les risques de transmission de l'hépatite B avec du plasma sont plus élevés qu'avec du sang total, c'est ainsi qu'avant la découverte et les techniques de recherche de l'antigène australie, les praticiens hésitaient à l'utiliser, l'usage de plasma sec, a même été interdit dans certains pays.

Actuellement SOULIER, au Centre National de la Transfusion Sanguine, recherche d'abord l'antigène Australie parmi les donneurs de sang, puis chaque pool de plasma est ensuite examiné par la technique radio-immunologique. Cette technique devrait permettre " de réhabiliter le plasma sec, en réduisant de façon considérable le danger de transmission du virus B ".

La fréquence des hépatites ictériques post transfusionnelle, avant la détection de l'antigène Australie, variant entre 0,3 et 4,13 % selon les statistiques américaines .

Les culots globulaires peuvent également être une source de contamination, cependant, le risque diminue lorsque les globules rouges sont lavés et serait minime avec du sang congelé.

Les gamma globulines et l'albumine, fractionnées à l'éthanol, n'entraînent pas d'hépatite d'inoculation.

Le fibrinogène, par contre est un facteur de transmission possible, ainsi que les fractions antihémophiliques à activité VIII.

Le P.P.S.B. semble être également un autre facteur de transmission.

Cependant, la recherche de l'antigène australie, obligatoire en France, dans tous les centres de transfusion depuis décembre 1971, permet de diminuer très notablement les risques d'utilisation de sang total, culot globulaire, plasma et ses produits de fractionnement.

- La transmission indirecte

La transmission indirecte, se fait lors d'une injection (intra-veineuse, intra-musculaire, sous-cutanée, intradermique, vaccinations en série, cutiréaction, soins dentaires, tatouages, utilisant un matériel souillé insuffisamment stérilisé. Les drogués sont fréquemment atteints d'hépatite B, en raison de multiples injections parentérales dans des conditions d'hygiène précaires.

L'utilisation d'un matériel de soins à usage unique, constitue la meilleure prophylaxie.

Il faut insister sur la fréquence de contamination parmi le personnel hospitalier, lors du prélèvement ou de la manipulation de sang, à l'occasion d'une excoriation cutanée, d'une coupure ou d'une piqûre accidentelle.

. b - Contamination par voie orale

Moins fréquente que par voie parentérale, la transmission de l'hépatite B par voie orale, a été démontrée par KRUGMAN et GILES (57) lors de leur expérimentation à l'institut de Willowbrook.

La transmission peut s'effectuer par le contact des mains avec un sang contaminé. Les urines (16) et même les fèces (46) de malade atteint d'hépatite B semblent être également un facteur de contamination, pour l'entourage du malade et le personnel hospitalier, l'antigène australie ayant également été retrouvé dans les urines et les fèces.

La salive semble également avoir un rôle épidémiologique important, les études effectuées au children's Hospital de Los Angeles (78) ont mis en évidence l'antigène Australien dans la salive de 43 sujets porteurs de l'antigène Australie.

4/ - Incubation de l'hépatite B

L'hépatite d'inoculation a une incubation longue de 40 à 160 jours.

Pour KRUGMAN (57), l'incubation après contamination parentérale varie entre 70 et 108 jours, avec une moyenne de 86 jours, après contamination orale, l'incubation plus longue est de 102 à 151 jours, 126 jours en moyenne.

5/ - Prévention de l'hépatite B

- Mesures de prophylaxie concernant l'entourage d'un malade atteint d'hépatite B

Ces mesures consistent tout d'abord à désinfecter les déjections du malade, ainsi que le matériel souillé, avec du phénol à 3 %, de l'eau de javel, ou les rayons ultra-violets.

Le malade doit avoir à sa disposition un matériel strictement individuel (thermomètre, objets de toilette, couverts ...). Les seringues à usage unique seront détruites par incinération après usage, ainsi que les flacons de sang renfermant l'antigène australie.

Le matériel de laboratoire sera soigneusement stérilisé à l'autoclave pendant 1 heure à 160°.

Le personnel de laboratoire (14), lors de la manipulation de tout sérum suspect, doit porter obligatoirement des gants, et proscrire le pipetage à la bouche. Les plaques d'électrophorèse, d'immunoélectrophorèse, et d'immunodiffusion seront manipulées avec port de gants, dans une pièce réservée à cet usage. Les paillasses seront fréquemment désinfectées au formol.

Enfin il faut insister sur la nécessité d'une désinfection soigneuse des mains.

- Détection de l'antigène

a/ - Détection de l'antigène chez les donneurs de sang

En France, la recherche de l'antigène australie est obligatoire dans les centres de transfusion depuis décembre 1971.

La majorité des porteurs détectés, hébergeant probablement le virus de façon permanente, seront définitivement exclus du don du sang.

Aux U.S.A., des recherches statistiques effectuées sur 155 opérés à coeur ouvert, après exclusion des donneurs de sang rémunérés, et des porteurs de l'antigène Australie (5), ont évalué le risque d'hépatite post transfusionnelle à 0,37 %. 10 hépatites furent observées : 6 à longue incubation, avec présence d'antigène australie, 4 à incubation courte sans antigène australie. Le risque d'hépatite post transfusionnelle, après élimination des donneurs dangereux est donc faible, mais encore présent, certains donneurs pouvant transmettre l'hépatite B, malgré l'absence d'antigène australien détectable dans leur

sérum par les techniques les plus sensibles (recherche radio-immunologique en particulier), d'autre part, il n'existe pas de méthode permettant de détecter l'hépatite A.

b/ - Détection de l'antigène australie chez les sujets pré-disposés

L'antigène australie devra être recherché systématiquement chez

- les polytransfusés,
- les hémodialysés
- et les greffés rénaux.

La prise de mesures prophylactiques, concernant les porteurs de l'antigène et leur entourage, identiques à celles des malades atteints d'hépatite, doit permettre de réduire le risque épidémique.

Le personnel médical et paramédical affecté aux unités d'hémodialyse, de transplantation rénale, de transfusion sanguine, de chirurgie cardiaque, laboratoires d'analyses, très exposé au risque d'hépatite, devrait être soumis à des recherches fréquentes d'antigène australie et à des dosages répétés de transaminases.

Les porteurs sains de l'antigène australie représentant un risque certain de contamination pour leur entourage, il faut leur expliquer la nécéssité de respecter les règles d'hygiène déjà citées, en particulier, nettoyages fréquents des mains, objets de toilette et couverts strictement individuels.

Aujourd'hui, il semble que l'utilisation de gamma-globulines spécifiques, pourrait être préconisée de façon préventive à l'entourage des porteurs de l'antigène, en attendant la mise au point d'une immunisation active par la vaccination.

c/ - Prophylaxie de l'hépatite B par immunisation passive

Les gamma-globulines standart n'ayant pas diminué de façon significative la fréquence de l'hépatite d'inoculation, J.P. SOULIER et son équipe (94) mirent au point la préparation de gamma-globulines spécifiques riches en anticorps anti-australie.

Ces gamma-globulines, prélevées par plasmaphérèse à partir de plasma de sujets porteurs de l'antigène australie, ont un titre d'anticorps anti-australie élevé. Elles ont été injectées, précocement, 2 à 4 jours en moyenne après contamination accidentelle, à 85 sujets. Les premiers résultats obtenus semblent encourageants.

PRINCE (75) à New York, a mis également au point, la préparation d'une immunoglobuline riche en anticorps anti-australie.

d/ - Travaux sur l'immunisation active

J.P. SOULIER en France et KRUGMAN aux U.S.A., consacrent actuellement leurs recherches à l'élaboration d'une vaccination, en atténuant l'antigène australie par la chaleur.

Il est certain que dans un avenir proche, cette vaccination constituera la meilleure prophylaxie de l'hépatite sérique.

IIÏ - TYPE D'HEPATITE S'ACCOMPAGNANT DE MANIFESTATIONS ARTICULAIRES

La fréquence des arthrites au cours de l'hépatite d'inoculation était très probablement sous-estimée avant la découverte de l'antigène australie.

En 1957 MARTINI (72) retrouve une fréquence de 20 % de manifestations articulaires au cours de l'hépatite sérique, contre 5 % lors des hépatites à virus A.

Parmi 52 observations, que nous avons rapportées, ne comportant pas la recherche de l'antigène australie, 9 sont très probablement dues au virus B, 14 autres observées parmi la profession médicale permettent seulement de suspecter l'hépatite B.

Cependant, il semble bien, à la lumière des observations récentes, que la fréquence des manifestations articulaires au cours de l'hépatite d'inoculation ait été nettement sous-estimée.

En effet, parmi les 41 observations de cette thèse comportant la recherche de l'antigène australie, ce dernier a été mis en évidence dans 37 observations, soit 90,2 % des cas.

Les manifestations articulaires surviennent donc préférentiellement au début de l'hépatite d'inoculation.

En ce qui concerne les 4 observations avec recherche négative de l'antigène australie, dans 2 cas l'antigène semble cependant être en cause :

- l'observation de BERTRAND et BRETTE (13) est survenue au décours d'une épidémie d'hépatite B parmi le personnel hospitalier;

- dans l'observation de MADHAVAN (70) il s'agissait d'un malade, ayant reçu 3 mois auparavant 2 flacons de sang total et de plasma.

Le premier cas de FERNANDEZ (39), observé chez un interne en médecine, comporte une recherche négative de l'antigène australie, par contre dans la troisième observation de FERNANDEZ, l'examen pratiqué 5 ans plus tard n'a pas de valeur.

L'antigène australie n'est pas constamment détecté au cours de l'hépatite B. L'étude de BERTRAND, TREPO, COSENTINO et BRETTE (14), effectuée à Lyon au cours d'une épidémie hospitalière à hépatite B, à partir d'un centre d'hémodialyse, n'a retrouvé l'antigène australie que dans 88 % des cas. La sensibilité de la méthode employée, et la date des prélèvements interviennent.

Le pourcentage de 90,2 % de recherche positive de l'antigène australie dans les observations d'hépatite avec atteintes articulaires, voisin de celui des auteurs lyonnais au cours de l'hépatite B, permet de suspecter que l'hépatite d'inoculation est probablement seule en cause. Cependant l'étude ne comportant que 41 observations avec recherche de l'antigène australie, il est difficile de conclure définitivement sur ce point.

Nombre total d'observations avec recherche d'Ag A U	Observations avec Ag A U		Observations sans Ag A U détectable	
	Nombre	%	Nombre	%
41	37	90,24	4	9,75

IV - PRONOSTIC DES HEPATITES AVEC MANIFESTATIONS ARTICULAIRES

Sur les 63 observations de la littérature précisant l'évolution des hépatites précédées de manifestations articulaires, on note :

- 54 guérisons dans les délais habituels (85,7 % des cas)

- 4 observations d'hépatites à rechute (soit 6,3 %) à l'arrêt de la corticothérapie, mais d'évolution ultérieure favorable (3 cas de GUEROULT de FLAMESNIL (48), et un cas de MILLET (80).

- 3 évolutions cirrhogènes (une observation de VACHON (101), une de COMMANDRE (29) et une de CACHIN (20) (4,9 %)

- 2 évolutions mortelles. CACHIN (20) et LEVRAT (68) ont rapporté chacun un cas avec évolution mortelle par atrophie hépatique (3,2 %)/.

Classiquement, le pronostic des hépatites s'accompagnant de manifestations articulaires, ne diffère pas de celui de la forme commune; cependant, dans les observations que nous avons rapportées, on relève 2 cas mortels (soit 3,2 %), alors que le pourcentage de forme mortelle est estimé à 0,4 % au cours de l'hépatite virale. Bien que notre échantillonnage soit insuffisant, une réserve doit être émise, concernant le pronostic des hépatites virales avec atteinte articulaire.

V - ETUDE DES ANTECEDENTS, TERRAIN, PROFESSION

EPPING (36) relève chez un certain nombre de ses malades, des antécédents allergiques et rhumatismaux.

VACHON retrouve chez une de ses malades un antécédent de rhumatisme articulaire aigu dans l'enfance, une autre malade présenta un R.A.A. 8 ans auparavant, ainsi qu'un eczéma des mains et une allergie à la pénicilline.

COMMANDRE, rapporte une observation chez une malade atteinte de cardiopathie mitrale d'origine rhumatismale.

Notre malade ne présentait pas d'antécédent allergique, par contre elle avait une éosinophilie persistante à 10 % et un pouvoir histamino pexique du sérum nul, ce qui semble néanmoins témoigner en faveur d'une diathèse allergique.

Cependant, les autres observations de la littérature, ne rapportent pas d'antécédent allergique ou rhumatismal. Il ne semble donc pas que les arthrites préhépatitiques surviennent sur un terrain particulier.

Dans les observations de la littérature que nous avons rassemblées dans ce travail, 67 % des hépatites avec manifestations rhumatismales surviennent dans la profession paramédicale et médicale.

Sur les 39 observations mentionnant le métier, on retrouve :

- 17 infirmiers
- 4 pharmaciennes ou laborantines
- 5 médecins.

COMMANDRE (29) signalait déjà en 1965 une légère prédominance des cas observés parmi le personnel hospitalier.

Bien que le nombre de cas ne soit pas assez élevé pour avoir une statistique valable, il semble, cependant que la profession paramédicale et médicale soit plus touchée que le reste de la population. La fréquence de l'hépatite B dans cette profession, pourrait expliquer l'électivité de l'atteinte articulaire.

VI - SEXE

MILLET (80) retrouvait déjà en 1965 une prédominance des manifestations articulaires chez la femme.

Sur 89 des observations rapportées, précisant le sexe, on retrouve cette nette prédominance féminine avec :

. 55 femmes atteintes, soit 61,8 %
contre . 34 hommes, soit 38,2 %

La prédominance féminine est peut être liée, en partie du moins, au fait que la plupart des observations mentionnant le métier, ont été observées parmi le personnel paramédical hospitalier, très exposé à l'hépatite B, et composé en majorité de femmes.

VII - AGE

Les arthrites préhépatitiques surviennent électivement chez l'adulte.
La moyenne d'âge des observations de la littérature est de 33 ans.
Les âges extrêmes vont de 14 ans à 85 ans.
Le maximum de fréquence se situe entre 20 et 50 ans.

Age	10 à 20 ans	20 à 30 ans	30 à 40 ans	40 à 50 ans	50 à 60 ans	60 à 70 ans	70 à 80 ans	80 à 90 ans
Nombre d'observations	8	27	13	15	5	2	3	2

Ces résultats diffèrent très légèrement de ceux de LEJEUNE (63) et de MILLET (80) qui retrouvaient respectivement une moyenne d'âge de 42 et 40 ans.

VIII - FREQUENCE DES MANIFESTATIONS ARTICULAIRES

La fréquence des atteintes rhumatismales au cours de l'hépatite virale, est très diversement appréciée par différents auteurs :

- ANASTASESCO et STOIA (6) retrouvent des arthrites dans 4 % des hépatites,et des arthralgies dans 23 % des cas.
- EPPING (36), au contraire les retrouve dans 41 % des observations.
- LAVERDANT (60) au cours d'une étude épidémiologique de l'hépatite virale en Afrique du Nord, ne rapporte que 4 observations de polyarthrites inflammatoires sur 2 876 cas observés.

La dispersion des résultats peut s'expliquer d'une part, comme le soulignent, GUEROULT, DORFMANN et ETIENNE (49), par une certaine imprécision du terme " manifestations articulaires " : auquel certains auteurs donnent un sens restrictif, ne tenant compte que des arthrites, d'autres au contraire y incluent les arthralgies, beaucoup plus fréquentes, signe classique de l'hépatite virale.

Il est également possible comme le suggèrent MARNER (71) et CACHIN (20) que l'affinité articulaire varie grandement avec la souche virale en cause.

D'autre part, un certain nombre d'arthrites pré-hépatitiques survenues au cours des formes anictériques ne sont probablement pas diagnostiquées.

Actuellement, il est donc bien difficile d'estimer avec exactitude la fréquence des arthrites au cours des hépatites virales.

B - ETUDE CLINIQUE DES MANIFESTATIONS ARTICULAIRES

1/ - DATE D'APPARITION PAR RAPPORT A L'ICTERE

Parmi les 92 observations relevées dans la littérature, les arthropathies précédèrent l'ictère 80 fois.

. 61 observations précisent la date d'apparition des arthrites : les manifestations rhumatismales surviennent surtout dans les 40 jours précédant l'ictère (51 cas) , le maximum de fréquence se situe dans les 20 derniers jours avant l'ictère (32 cas).

Les chiffres extrêmes varient entre 3 et 70 jours.

LEJEUNE (63) attribue les longues incubations à un effet suspensif de la corticothérapie, cependant, dans les 10 observations dans lesquelles les arthrites précèdent l'ictère de 40 à 71 jours, 3 malades seulement reçurent une corticothérapie.

LEJEUNE et MILLET (80) observèrent chacun chez un de leurs patients, l'apparition de l'ictère 24 heures après l'arrêt des corticoïdes, ce qui est en faveur d'un effet suspensif du traitement dans ces deux cas précis.

Arthropathies précédant l'ictère	Nombre d'observations
de 1 à 20 jours	32
de 20 à 40 jours	19
de 40 à 50 jours	7
de 50 à 60 jours	1
de 60 à 70 jours (inclus)	2
	—
	TOTAL 61 observations

. 19 observations d'arthrites précédant l'ictère, ne précisent pas la date d'apparition des phénomènes articulaires.

. 2 observations d'ASTROS (9) et 2 observations d'ALPERT (4) mentionnent l'apparition des arthrites pendant la phase ictérique.

. Une observation de COMMANDRE (29) signale l'apparition d'une arthrite du genou, après une première phase ictérique, alors qu'une corticothérapie était instituée, mais précédant d'un mois une récidive ictérique, et disparaissant quelques jours avant la réapparition de ce dernier. Il est bien discutable de classer cette arthrite comme post-ictérique, car en fait elle précède une rechute de l'ictère.

2/ - LES FORMES ANICTERIQUES

On retrouve dans la littérature, 6 observations d'arthrites ayant précédé une hépatite anictérique (6,5 % des cas).

Une atteinte cutanée a été retrouvée chez 4 malades :

. VACHON (101) retrouva un purpura des membres inférieurs,

. GUEROULT de FLAMESNIL (48) une éruption scarlatiniforme des chevilles,

. STEVENS (95) une urticaire du dos et des bras,

. MADHAVAN (70), des lésions vésiculo-papuleuses des genoux et du dos des mains.

Etant donné la grande fréquence des hépatites anictériques, il est probable comme le souligne GUEROULT de FLAMESNIL, qu'un certain nombre de polyarthrites inflammatoires, non étiquettées et fugaces rentrent dans le cadre des polyarthrites prémonitoires des hépatites virales.

Devant toute polyarthrite d'apparition brutale, chez un sujet sans antécédent rhumatismal, il faut rechercher par l'interrogatoire la notion d'une asthénie, de troubles digestifs, l'examen clinique recherchera une hépatomégalie, une atteinte cutanée, un subictère conjonctival, au moindre doute il faut pratiquer un dosage des transaminases et une recherche d'antigène Australie.

Date d'apparition des arthropathies par rapport à l'ictère :

Arthropathies	Nombre de cas
Précédant l'ictère	80
Pendant l'ictère	4
Après l'ictère	1 cas discutable
Formes anictériques	6
Non précisé	1
	TOTAL 92

3/ - SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

a/ - La Forme Arthralgique

Les arthralgies de l'hépatite virale sont bien connues depuis la description de CAROLI en 1935 : la triade arthralgie, migraine, urticaire est caractéristique, mais assez rarement observée.

Le plus souvent au second plan, retrouvées surtout par l'interrogatoire, les arthralgies sont mobiles, fugaces discrètes et localisées, ou au contraire importantes et disséminées, isolées ou accompagnées de myalgies. Elles ne s'accompagnent pas de signes objectifs d'atteinte articulaire, tout au plus, un léger gonflement de l'article peut parfois être noté.

Récemment BERTRAND et BRETTE (13) insistèrent sur les cervicalgies trompeuses, parfois isolées, au cours de l'hépatite virale.

b/ - La Forme à Type de Polyarthrite Inflammatoire.

Les polyarthrites préhépatitiques réalisent divers tableaux cliniques d'atteinte articulaire.

- Le mode de début des manifestations rhumatismales est assez souvent brutal, cependant, il peut être également insidieux.

- Les douleurs articulaires, de type inflammatoires, sont également d'intensité variable :

. très vives, nocturnes et matinales dans un nombre de cas important, avec enraidissement et dérouillage matinal,

. ailleurs d'intensité moyenne.

- Les signes locaux d'atteinte articulaire, sont relativement modérés dans la plupart des observations

. le gonflement articulaire est le signe le plus fréquemment relevé, en particulier, le gonflement fusiforme des doigts, et le gonflement des genoux.

. Rougeur et surtout augmentation de la chaleur locale sont plus rares.

Cependant certaines observations signalent une atteinte fluxionnaire (observation 8 de GUEROULT de FLAMESNIL (48) et observations 1 et 4 de MILLET (80) notamment).

Un épanchement discret est parfois retrouvé, une ponction du liquide synovial a été pratiquée dans certains cas (observations d'ONION (82) en particulier).

- Les atteintes articulaires sont relativement fixes dans la majorité des cas, plus rarement migratrices. Les arthrites, mono ou oligo-articulaires au début, se complètent progressivement réalisant en règle générale, un tableau de polyarthrites assez diffuses et relativement symétriques. GUEROULT de FLAMESNIL signale à juste titre que les atteintes articulaires sont " additives " et non " substitutives "

Les polyarthrites prédominent largement :

- 59 observations mentionnent une atteinte polyarticulaire, soit 85,5 % des cas observés;
- une atteinte oligo-articulaire, n'est retrouvée que dans 10 observations, soit 14,5 % des cas.

- Les observations associant de façon variable un ou plusieurs des signes suivants, chez une femme :

- une relative fixité de l'atteinte articulaire,
- une atteinte des articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales, symétriques.
- une raideur matinale avec phénomènes de dérouillage, réalisent un tableau clinique similaire à celui de la polyarthrite rhumatoïde. Ce diagnostic fut initialement porté dans 14 des observations rapportées, l'apparition de l'ictère redressant l'erreur.

- D'autres observations, avec arthrites fluxionnaires et migratrices, survenant chez des sujets jeunes, ont fait évoquer un rhumatisme articulaire aigu 14 fois, ou un rhumatisme infectieux 7 fois.

- Le diagnostic de polyarthrites préhépatitique fut cependant suspecté dans 15 observations.

c/ - Siège des Atteintes Articulaires

Les atteintes métacarpophalangiennes, interphalangiennes proximales, du carpe et du poignet prédominent largement,

Les grosses articulations peuvent également être atteintes :

- le genou est l'articulation la plus fréquemment touchée après les mains (34 fois)
- ensuite l'épaule (24 fois)
- les rachialgies sont également fréquentes (notées 20 fois) les cervicalgies sont retrouvées dans 8 observations.
- le coude (19 fois)
- chevilles (18 fois)
- hanches (8 fois)
- tibiotarsienne (4 fois)
- métatarsophalangienne (4 fois)
- temporo-maxillaire (4 fois)

d/ - Etude Radiologique

Le bilan radiologique des articulations atteintes, est normal; aucune lésion radiologique n'a été signalée dans les observations de la littérature.

e/ - Evolution des atteintes articulaires

Les arthrites durent en moyenne 25 jours dans les observations rapportées.

Les chiffres extrêmes varient entre 3 jours (2ème observation de VACHON) et 70 jours (observation n° 6 de GUEROULT de FLAMESNIL).

• Dans quelques très rares observations, les arthrites ont rétrocédé avant l'ictère :

- VACHON (101) mentionne la disparition des manifestations articulaires, 21 jours avant l'ictère, chez un de ses malades, traité par les salicylés.

  Cette évolution rapidement favorable est peut être en rapport avec le traitement salicylé, cependant l'efficacité de cette thérapeutique est discutée par les différents auteurs : bénéfique pour LEQUESNE (66) et STEVENS (95), sans action pour COMMANDRE (28). Dans notre observation l'inefficacité du traitement salicylé fut constatée.

- LEJEUNE (63) rapporte une évolution favorable, en 15 jours avec disparition des arthrites 21 jours avant l'ictère, chez un malade traité par les corticoïdes.

- La deuxième malade de MILLET (80) a vu disparaître ses manifestations articulaires en une quinzaine de jours, soit un mois avant l'apparition de l'ictère, alors qu'elle recevait une corticothérapie.

- Chez une autre malade de MILLET, les arthropathies ont régressé spontanément 8 jours avant le début de l'ictère.

  Il est bien difficile d'apprécier l'effet suspensif ou non de la corticothérapie, le nombre d'observations étant insuffisant d'une part, par ailleurs, les arthrites ont régressé en 15 jours, alors que l'évolution spontanée a été de quelques jours seulement dans certaines observations. Il semble cependant que la corticothérapie n'aurait pas l'effet bénéfique que certains auteurs lui attribuent.

• Les arthrites, ont disparu dans la majorité des observations lors de l'apparition de l'ictère ou dans les 24 heures suivantes: 24 cas.

• Les manifestations rhumatismales rétrocédèrent entre le 2ème et le 14 ème jour de l'ictère dans 19 observations.

• ALPERT rapporte 2 observations dans lesquelles les arthrites persistèrent jusqu'au 6ème mois, date de la guérison de l'ictère.

• Dans l'observation n° 10 de GUEROULT de FLAMESNIL (48), l'atteinte articulaire dura un année, malgré une corticothérapie prolongée.

• Une malade de MILLET (80) se plaint de la persistance d'arthralgies épisodiques au niveau des articulations antérieurement atteintes à la phase pré-ictérique.

Certains auteurs étrangers retrouvent également des séquelles arthralgiques, dans un très petit nombre d'observations, après guérison de l'hépatite.

• Exceptionnellement, les arthralgies réapparurent précédant une rechute ictérique.

Il convient de faire une petite restriction sur l'évolution toujours favorable des arthropathies prémonitoires de l'hépatite virale; cependant dans la très grande majorité des observations, les arthrites disparaissent rapidement lors de l'installation de l'ictère, ne laissant aucune séquelle articulaire.

f/ - Formes cliniques

1/ - Les arthropathies peuvent précéder une hépatite anictérique. Ces arthropathies sans caractéristiques bien définies, sont de diagnostic difficile dans certains cas. Le praticien doit rechercher les signes d'accompagnement : cutanés, digestifs et généraux et demander un bilan hépatique au moindre doute.

Ces formes sont importantes à connaître et à diagnostiquer rapidement, afin d'éviter la prescription de médications hépatotoxiques.

2/ - Récemment, BRETTE et BERTRAND (13) insistèrent sur les cervicalgies, pouvant être isolées au début, et précéder une forme anictérique, posant un problème diagnostic difficile.

3/ - Les formes rhumatismales à type de monoarthrite sont très rares. Seule la deuxième observation de COMMANDRE (29) mentionne une arthrite isolée d'un genou.

4/ - GUEROULT de FLAMESNIL (48), dans son observation n° 11, rapporte une arthrite avec une atteinte tendineuse prédominante : synovite de la gaine du fléchisseur de l'annulaire droit.

Une observation antérieure de MARCOU-MUTZNER, signalait déjà une synovite des gaines du cou de pied droit. On ne retrouve pas d'autre observation similaire dans la littérature.

C - SIGNES CLINIQUES D'ACCOMPAGNEMENT

Aux manifestations rhumatismales s'ajoutent dans la plupart des observations de la littérature, un ou plusieurs signes cliniques d'accompagnement : cutanés, digestifs, ou généraux.

Ces signes, peuvent à première vue dérouter le praticien, et faire évoquer un tout autre diagnostic, mais sont en réalité d'une importance capitale, et doivent au contraire orienter vers le diagnostic d'arthrite pré-hépatitique, avant l'apparition de l'ictère, et dans les formes anictériques.

1/ - Les manifestations cutanées

Les signes cutanés sont au premier plan, car très précoces, signalés en général par le malade lui-même, et fréquents puisqu'ils sont retrouvés dans 52 observations, soit 56 % des cas.

a/ - l'urticaire

L'urticaire est sans aucun doute la manifestation cutanée préhépatitique la mieux connue, la plus fréquente et la plus classique, depuis le rapport de CAROLI (24) à la société médicale des hôpitaux de Paris en 1935.

Dans les observations rapportées, l'urticaire est retrouvée, chez 17 malades :

- Soit isolément, associée uniquement à l'atteinte rhumatismale (8 cas);
- associée à une autre manifestation cutanée (2 cas), purpura dans la première observation de VACHON (101), macules érythémateuse dans une observation de FERNANDEZ (39);
- réalisant la triade de CAROLI, dans l'observation n° 6 de GUEROULT de FLAMESNIL (48).

L'urticaire précéda l'atteinte articulaire de 4 à 15 jours chez 3 malades.

Par contre dans 3 autres observations, urticaire et arthropathies, apparurent simultanément.

Les 12 observations restantes sont imprécises à ce sujet.

L'urticaire, peut être localisée, atteignant électivement les membres inférieurs, ou au contraire plus diffuse, pouvant atteindre également les membres supérieurs, le tronc, le cou et les paupières.

L'urticaire, habituellement de durée brève, nettement inférieure à celle des arthropathies, disparaît le plus souvent avant les arthrites et l'apparition de l'ictère.

b/ - le purpura

La possibilité de survenue d'un purpura thrombopénique, parfois très grave et même mortel, est un symptôme bien connu au cours de l'hépatite virale. Par contre les purpuras survenant au cours des manifestations rhumatismales de l'hépatite virale, semblent relever d'un autre mécanisme.

Cette association de manifestations rhumatismales, de purpura et de fièvre à la phase pré-ictérique a été décrite pour la première fois en 1957 par VACHON (101).

Manifestation moins fréquente que l'urticaire, le purpura est mentionné dans 9 observations de la littérature et dans notre observation personnelle, soit 9,7 % des observations.

Le purpura peut précéder les arthropathies, apparaître simultanément, ou après les premières atteintes rhumatismales.

Il est soit régional, atteignant électivement les membres inférieurs, parfois les membres supérieurs et le cou, soit généralisé.

VACHON retrouve à ce purpura un caractère légèrement prurigineux. Il peut s'associer à d'autres manifestations cutanées (urticaire , macules). Ces observations de purpura ne s'accompagnent pas de trouble de l'hémostase), taux de prothrombine et numération des plaquettes sont normaux, le signe du lacet est positif, le temps de saignement est normal lorsqu'il est mentionné.

La durée du purpura est relativement brève en général, évoluant parallèlement, ou au contraire indépendamment des arthropathies.

L'évolution est bénigne dans toutes les observations, et aucune atteinte rénale n'a été signalée, contrairement au purpura rhumatoïde.

Ce purpura pourrait résulter d'un phénomène de vascularité allergique, mais aucune biopsie cutanée n'ayant été pratiquée dans les observations relevées dans cette étude, il est difficile d'envisager la pathogénie de ce purpura.

c/ - Les Erythèmes

Des lésions purement érythémateuses ont été retrouvées dans 13 observations. Bien que les descriptions soient succinctes dans la plupart des cas rapportés, on peut distinguer :

- des macule et des plaques érythémateuses,
- des érythèmes scarlatiniformes;

Les éruptions, très inconstamment prurigineuses, peuvent être localisées, siégeant électivement aux membres inférieurs surtout, ailleurs elles sont généralisées, pouvant même atteindre le visage.

Elles précèdent toujours l'apparition de l'ictère, elles peuvent également survenir dans les formes anictériques; de durée relativement courte, elles disparaissent avant ou lors du début de l'ictère. Comme les autres manifestations cutanées, leur chronologie par rapport aux arthropathies est variable.

d/ - Autres manifestations cutanées

Enfin, plus rarement, on retrouve :

- des lésions papuleuses (4 observations d'ALPERT (4))
- des lésions vésiculo-papuleuses, localisées aux genoux et au niveau des petites articulations des mains, dans l'observation de MADHAVAN (70)
- un cas d'érythème polymorphe a été rapporté par ALPERT, ainsi qu'un érythème marginé.

Par ailleurs un prurit isolé, sans manifestation cutanée, a été retrouvé à la phase pré-ictérique de 5 observations, sans cholostase.

Tableau récapitulatif des signes cutanés.

Signes cutanés	Nombre d'observations
urticaire	17
purpura	10
érythème	13
papules	4
lésions papulo-vésiculeuses	1
érythème polymorphe	1
érythème marginé	1
prurit isolé	5
TOTAL	52

2/ - Manifestations digestives et générales

. Les troubles digestifs, à type de nausées, épigastralgies, inappétence, plus rarement vomissements et constipation, sont retrouvés dans 28 observations. L'atteinte digestive est relativement tardive

. L'asthénie, précoce, très marquée, est mentionnée dans 31 observations précédant ou apparaissant simultanément avec l'atteinte rhumatismale, amène généralement le malade à consulter très tôt.

Pour LEQUESNE (67), cette asthénie marquée, dès le début de la maladie, est en faveur du syndrome préhépatitique, l'asthénie de la polyarthrite rhumatoïde étant plus tardive.

L'asthénie est un signe capital, à rechercher pour le diagnostic de l'affection.

CHAPITRE VI

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Seuls les examens biologiques, permettent d'affirmer, avec certitude, le diagnostic à la phase pré-ictérique, ainsi que dans les formes anictériques.

. Le bilan biologique habituel donne peu d'orientation diagnostique.

- La vitesse de sédimentation, notée dans 40 observations, est augmentée 25 fois, moyennement accélérée le plus souvent, normale 15 fois. Une vitesse de sédimentation normale chez un malade présentant une symptomatologie articulaire, doit attirer l'attention du médecin, et constituer un signe d'orientation clinique.

- La numération formule sanguine, est normale dans la plupart des observations.

Une anémie discrète est parfois notée, la leucopénie retrouvée dans notre observation est rarement retrouvée par ailleurs. La lympho-monocytose n'est pratiquement signalée que dans les observations de VACHON.

Une éosinophilie sanguine de 7 à 10 % est retrouvée dans 6 observations.

On ne retrouve pas de thrombopenie, à l'exception d'une observation de VACHON, ou une chute secondaire des plaquettes, se manifesta au cours de l'évolution.

. Le facteur rhumatoïde a été recherché dans 49 observations.

- Le test au latex, est positif dans 7 observations, à des taux modérés. Il est douteux dans un autre cas.

- La réaction de WALER-ROSE est positive, 3 fois, douteuse chez un autre malade.

La positivité du facteur rhumatoïde dans ces observations, augmente l'analogie avec la polyarthrite rhumatoïde, cependant, au cours de cette dernière affection, les réactions sérologiques sont négatives au début de la maladie.

Par contre, le test au latex et la réaction de WALER-ROSE peuvent être modérément positifs au cours de l'hépatite virale.

. Les réactions sérologiques de la syphilis peuvent être positives, de façon dissociée au cours de l'hépatite virale. MILLET (80) a retrouvé une réaction de BORDET-WASSERMANN positive transitoirement, alors que la réaction de KLINE et le V.D.R.L. étaient négatifs.

ONION (82) a également retrouvé un V.D.R.L. légèrement positif chez 2 de ses malades, avec une immunofluorescence négative.

. La recherche de signes biologiques de la série lupique est négative. ALPERT (4) rapporte cependant une observation avec présence d'anticorps anti-nucléaires.

. Lorsque le diagnostic est soupçonné, deux examens essentiels, doivent être pratiqués d'emblée, permettant ainsi un diagnostic précoce :

- La recherche de l'antigène australie dans le sérum.
- Le dosage des transaminases glutamo-piruvique, et oxalo-acétique, ces dernières étant généralement augmentées à un degré moindre.

L'apparition de l'antigène australie précède l'augmentation des transaminases.

L'augmentation des gamma-globulines, et la positivité des tests de floculation sont des signes plus tardifs, précédant de peu l'apparition de l'ictère. Le dosage de la bilirubine est également peu intéressant à la phase précoce de l'affection.

Par contre, ces différents tests, ainsi que le reste du bilan hépatique, sont d'un grand intérêt à la phase ictérique.

. A partir de 1971, les chercheurs américains, ONION, et ALPERT en particulier, étudièrent les désordres biologiques, au cours des manifestations articulaires de l'hépatite virale.

- ONION (82) retrouva, l'antigène australia, à la fois dans le sérum et le liquide synovial, à la phase pré-ictérique. Lors de cette phase, le taux de complément était diminué à la fois dans le sérum et dans le liquide synovial.

Chez 2 malades , l'étude du liquide synovial, montra une prédominance de grandes cellules mononuclées, ressemblant à des histiocytes, ou à des macrophages.

Le liquide synovial du 3ème malade, pauvre en globules blancs, contenait par contre 90 % de polynucléaires.

Lors de la phase ictérique, les arthrites régressèrent, le taux de complément sérique se normalisa, l'antigène australie ne fut plus détectable dans le sérum, par contre l'anticorps anti-australie fut retrouvé.

- ALPERT (4) étudia 18 malades présentant une symptomatologie articulaire, lors de la phase pré-ictérique.

. 9 malades furent étudiés à la phase aigue d'atteinte articulaire, en période pré-ictérique.

- L'antigène australia fut retrouvé à un titre supérieur à 1/32 ème dans tous les cas.

- Les taux de complément sérique total CH 50, et de la fraction C4 étaient très diminués chez 8 malades.

- La fraction C3 modérément abaissée;

- Le taux de $C1_q$ extrêmement variable.

- Le taux d'inhibiteur de C1 et le taux sérique de C9 étaient normaux.

. Les neuf autres malades, furent étudiés 2 semaines après le début des manifestations rhumatismales, alors que les arthrites avaient disparu, ou étaient améliorées, chez 7 patients, ne persistant que chez 2 malades.

- Les taux du complément sérique CH50 et de $C1_q$ étaient normaux ou élevés dans tous les cas.

- Les taux de C3 et de l'inhibiteur de C1 étaient normaux.

- Le taux de C4 inférieur à la normale, sauf chez un malade où il était élevé.

- L'antigène australie était retrouvé chez tous les malades, mais à des taux moins élevés que ceux du groupe précédent.

• ALPERT étudia ensuite, 2 groupes témoins.

- Le groupe 3, composé de 13 malades atteints d'hépatite virale sans manifestation articulaire, ou cutanée.

- Les concentrations sériques de CH50, $C1_q$ et C3 étaient normales ou élevées.

- Le taux de C4 très modérément ou au contraire nettement abaissé.

- La concentration de l'inhibiteur de C1 normale.

- L'antigène australie fut retrouvé chez 5 patients.

- L'étude du 4ème groupe composé de 5 malades atteints d'hépatite toxique, révéla :

  . un taux de complément CH50 normal ou augmenté,

  . un taux normal de $C1_q$ (alors qu'il était variable au cours de l'hépatite virale)

  . un taux élevé de C3

  . un taux augmenté de C4, contrastant avec les taux abaissés de l'hépatite virale.

ONION et ALPERT expliquèrent ces anomalies par la formation d'immuns-complexes.

• FERNANDEZ, contrairement aux 2 auteurs précédents, retrouva un taux de complément sérique normal, et la recherche de l'antigène australie fut négative dans le sérum et le liquide articulaire d'un de ses malades.

CHAPITRE VII

DIAGNOSTIC

1/ - DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic d'arthropathies pré-hépatitique, est difficile à établir, si l'on n'évoque pas systématiquement cette possibilité au cours d'une polyarthrite, et si l'on omet de rechercher les signes en faveur de cette affection.

Bien que le diagnostic soit redressé lors de l'apparition de l'ictère, dans la plupart des cas, il est important de savoir reconnaître cette affection plus précocément, afin d'éviter la prescription de médications hépatotoxiques; d'autre part l'hépatite peut être anictérique.

L'interrogatoire et l'examen clinique s'efforceront de rechercher les différents éléments du diagnostic et orienteront les examens complémentaires. On s'enquérira de la profession du sujet, et on recherchera un contage possible (injection parentérale, transfusion, hépatite virale dans l'entourage ...).

. Le tableau rhumatismal, variable n'oriente guère le diagnostic. La brutalité d'apparition des phénomènes articulaires, signalée dans certaines observations est cependant un signe d'orientation.

. Par contre, il est très important de rechercher les signes cliniques d'accompagnement. LEQUESNE a été le premier auteur à insister sur l'asthénie, précoce, marquée, incitant le malade à consulter rapidement.

- Les signes cutanés, doivent être recherchés systématiquement :

- L'urticaire, isolé le plus souvent, beaucoup plus rarement accompagné de migraine, réalisant la triade de CAROLI.

- Le syndrome purpura arthralgie, individualisé par VACHON, est important à connaître, car il pourrait évoquer au premier abord un purpura rhumatoïde. Ce syndrome doit orienter vers une hépatite virale.

- Erythèmes variés, papules, papulo-vésicules et prurit survenant au décours d'une polyarthrite doivent également faire évoquer le diagnostic.

- La présence de troubles digestifs (anorexie, épigastralgies, nausées, dégout du tabac chez le grand fumeur) bien que d'apparition en général un peu plus tardive, constitue cependant un argument supplémentaire.

- Une fièvre modérée est fréquemment retrouvée.

La présence d'un ou plusieurs de ces signes permet d'orienter le diagnostic et incite à rechercher l'antigène australie, et à doser les transaminases.

. A la phase ictérique le diagnostic est plus facile : la régression très rapide des arthropathies, et les examens biologiques, permettent de confirmer le diagnostic.

2/ - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

. A LA PHASE PRE-ICTERIQUE

a/ La polyarthrite rhumatoïde

Cette affection est évoquée en premier lieu, en cas d'atteinte inflammatoire des mains et des poignets. La prédominance féminine dans les 2 affections, l'identité des localisations électives, le même caractère inflammatoire de la douleur, la raideur matinale suivie d'une phase de dérouillage, parfois la positivité du facteur rhumatoïde, expliquent la confusion possible entre les 2 affections.

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, l'asthénie est moins précoce, et la sérologie ne devient positive que plus tardivement.

Ce diagnostic fut évoqué 14 fois dans les observations rapportées.

Devant toute symptomatologie de polyarthrite rhumatoïde débutante, il importe de rechercher les signes en faveur d'une arthrite pré-hépatitique et de s'aider des examens complémentaires, au moindre doute, avant l'institution d'une chrysothérapie qui risquerait d'aggraver les lésions hépatiques.

b/ Un rhumatisme articulaire aigu, ou un rhumatisme infectieux, peuvent également être évoqués.

. Le diagnostic de R.A.A. fut évoqué initialement dans 14 observations. Dans cette affection, les manifestations articulaires, sont beaucoup plus inflammatoires, fugaces et migratrices. L'âge des malades est différent, se situant entre 5 et 20 ans, avec un maximum de fréquence à 8 ans.

Cependant certaines observations de polyarthrites préhépatitiques, très inflammatoires, ou migratrices ont pu prêter à confusion.

. Le rhumatisme streptococcique, fut d'abord évoqué chez 8 malades. La survenue chez un adulte, le début initial par une angine dans 5 observations, l'augmentation des antistreptolysines O chez 6 patients, explique la difficulté du diagnostic dans certains cas particuliers.

c/ Un syndrome de FIESSINGER-LEROY-REITER a été évoqué dans quelques rares observations : une observation de GUEROULT de FLAMESNIL, et 4 observations de LAVERDANT.

Le syndrome conjonctivo-uréthro-synovial ne fut jamais au complet dans ces observations.

LAVERDANT, évoqua ce diagnostic chez 4 militaires en Afrique du Nord, présentant une arthrite fixe des genoux, mais sans conjonctivite, ni uréthrite, l'atteinte digestive n'existait que dans un cas.

La malade de GUEROULT avait séjourné en Tunisie, l'atteinte des articulations interphalangiennes, puis des genoux succéda à une conjonctivite purulente. Cependant le syndrome de FIESSINGER-LEROY-REITER, est rare chez la femme (7 % des cas) et l'atteinte interphalangienne n'est pas une localisation habituelle.

D'autre part, les manifestations articulaires, sont rarement un symptôme inaugural, survenant en général plus tardivement.

Par contre l'observation, la plus troublante est celle de CAROLI en 1963, associant une conjonctivite purulente, un écoulement uréthral et des arthralgies à la phase pré-ictérique; une rechute anictérique fut accompagnée d'uréthrite et d'arthralgie.

d/ Un lupus érythémateux disséminé a été évoqué 3 fois.

L'association de troubles généraux, d'érythèmes et de manifestations rhumatismales, siégeant électivement au niveau des articulations interphalangiennes proximales explique la confusion possible entre les 2 affections. Le diagnostic différentiel est difficile, et seuls les examens biologiques peuvent éliminer un lupus érythémateux disséminé.

e/ Le purpura Rhumatoïde

Un purpura rhumatoïde fut évoqué dans 2 observations.

Atteignant surtout les enfants et les adolescents de sexe féminin, il réalise une éruption pétéchiale siégeant électivement aux membres inférieurs.

Au stade initial les signes cutanés peuvent débuter par des macules érythémateuses ou des papules oedémateuses.

Les lésions disparaissent en une dizaine de jours, laissant des pigmentations résiduelles de courte durée. Cependant des récidives peuvent survenir créant un polymorphisme des éléments cutanés.

Les arthralgies fugaces, modérées existent dans la moitié des cas.

Les manifestations abdominales sont retrouvées dans 60 % des observations. La possibilité de survenue d'une atteinte rénale pouvant compromettre le pronostic lointain, en particulier chez l'adulte, nécessite des recherches répétées d'hématurie microscopique.

f/ Les manifestations articulaires survenant au cours d'autres viroses, s'accompagnent d'un contexte bien différent et ne prêtent guère à confusion.

. A LA PHASE ICTERIQUE

A l'apparition de l'ictère les arthropathies sont en général facilement rattachées à l'hépatite virale.

Cependant plusieurs diagnostics peuvent également être envisagés :

a/ - une hépatite médicamenteuse

Une hépatite toxique a été évoquée dans certaines observations, la nôtre en particulier. Un certain nombre de malades, ont reçu des médications hépatotoxiques, pour leurs manifestations articulaires, ou pour une toute autre affection (phénylbutazone, sels d'or, zoxazolamine, noréthandrolone, cincophène, inhibiteurs de la mono-aminooxydase, rifampicine, halothane, et phénothiazines.)

La disparition rapide des arthrites lors de l'apparition de l'ictère est en faveur du diagnostic d'hépatite virale.

b/ - Signalons pour terminer 2 diagnostics rares, posant surtout un diagnostic différentiel théorique :

- l'hépatite de la maladie de BOUILLAUD : l'atteinte histologique du foie est presque constante au cours de cette affection, les tests hépatiques peuvent être perturbés, par contre l'ictère est exceptionnel.

- l'hépatite lupique : rare, survient dans 80 % des cas chez la femme, elle réalise soit un ictère fébrile prolongé à rechute, soit un tableau de cirrhose avec hypertension portale.

L'association de manifestations rhumatismales, de signes généraux, et cutanés peuvent porter à confusion au tout début de l'ictère. Le bilan biologique éliminera un lupus.

CHAPITRE VIII

PATHOGENIE

La pathogénie des arthropathies de l'hépatite virale, restait obscure jusqu'à ces deux dernières années.

La théorie allergique, sur laquelle insistèrent les premiers auteurs, fut basée en particulier sur l'existence d'une urticaire et d'une éosinophilie sanguine lors de certaines observations.

Cependant, dans les observations de la littérature que nous avons rapportées, une diathèse allergique n'est que rarement retrouvée, lorsqu'elle existe il peut s'agir d'une simple coincidence.

Les auteurs allemands, émirent l'hypothèse d'une atteinte articulaire directe par une souche virale " arthrogène ". A ce propos, il faut citer les études expérimentales de TANIGUSHI et SCHICHIKAWA.

Actuellement, les études d'ONION (82) et d'ALPERT (4) faites en 1971 semblent accréditer la théorie des immuns complexes à l'origine des manifestations articulaires.

ONION a retrouvé lors de la phase aigue des arthrites, une chute du complément, dans le sérum et le liquide synovial, tandis que l'antigène australie était détecté simultanément dans le sérum et le liquide synovial.

Il fait remarquer l'analogie avec le lupus érythémateux disséminé et la maladie sérique, dans lesquels les immuns complexes circulants jouent un rôle capital dans les atteintes systémiques.

L'activité anti-complémentaire du sérum, attestant la fixation du complément au niveau des complexes antigènes-anticorps Australie, retrouvée chez 95 % des malades atteints d'hépatite virale avec présence d'antigène Australie par SCHULMAN et BARKER, révèle indirectement l'existence de complexes antigène-anticorps circulants.

D'autre part, la mise en évidence au microscope électronique par O. COULERU et R. MOULIAS (30) notamment, de particules australie agrégées chez 3 malades lors de la phase pré-ictérique, semble être une démonstration directe de ces complexes antigène-anticorps circulants.

Par ailleurs, la présence de l'antigène australie, et la diminution du complément dans le liquide synovial, suggèrent fortement l'existence d'immuns-complexes in situ, pathogènes pour l'articulation, comme dans la polyarthrite rhumatoïde avec sérologie positive.

Cependant, ces immuns complexes au niveau du liquide synovial, n'ont pas encore été démontrés.

Les auteurs excluent un effet cytopathogène direct du virus au niveau de la synoviale, les manifestations cutanées et articulaires apparaissant en même temps que les anomalies immunologiques.

ONION pense que les arthrites de l'hépatite virale, avec présence d'antigène Australie, peuvent réaliser un exemple de maladie des immuns complexes, provoquée par un virus.

Simultanément, les études d'ALPERT et de ses collaborateurs confirmèrent (4) la baisse importante du complément sérique total CH 50, de la fraction C 4 et à un moindre degré de la fraction C 3 du complément, ainsi qu'un titre élevé d'antigène australie, lors de la phase pré-ictérique de l'hépatite virale avec manifestations articulaires.

Ces anomalies ne furent pas retrouvées au cours des hépatites virales sans atteinte articulaire, ou lors d'hépatites toxiques.

CHAPITRE IX

CONCLUSION

Bien que peu fréquentes, les arthropathies de l'hépatite virale doivent être bien connues du praticien afin de permettre un diagnostic précoce, et d'éviter la prescription d'une thérapeutique hépatotoxique.

Ces manifestations rhumatismales surviennent surtout chez la femme.

Précédant l'ictère d'une vingtaine de jours en moyenne, elles peuvent réaliser différents tableaux d'atteinte articulaire, simulant tout à tour un début de polyarthrite rhumatoïde, un rhumatisme articulaire aigu, un rhumatisme streptococcique, un purpura rhumatoïde, un lupus érythémateux disséminé.

D'une durée moyenne de 25 jours, les arthropathies surviennent électivement au cours de l'hépatite d'inoculation, et rétrocèdent en règle générale spontanément dès l'apparition de l'ictère.

Les signes d'accompagnement : cutanés, digestifs ou généraux ont une valeur d'orientation capitale, et doivent être recherchés systématiquement devant toute polyarthrite d'apparition récente.

Le diagnostic d'arthrite pré-hépatitique, soupçonné par la clinique, sera confirmé même à un stade précoce par le dosage des transaminases et la recherche de l'antigène australie.

La formation d'immuns complexes sérique, ainsi que dans le liquide synovial, pourrait expliquer l'atteinte articulaire.

B I B L I O G R A P H I E

1) C. ALBAHARY & coll.

Complications hématologiques des hépatites virales
Un cas de pancytopénie mortelle avec caryotype anormal

PRESSE MED. 1971, 79 - 23 - 1055 - 1057

2) R. ALBOUY, P. BENE, J. POULETTY

Les "rhumatismes" d'origine digestive

CONCOURS MED. 1972, 94 - 4 - 538 - 560

3) ALMEDIA ET WATERSON

Immune Complexes in hepatitis

LANCET 1969, 7628 - 983 - 996

4) ALPERT E, ISSELBACHER K J, SCHUR P.H

The pathogenesis of arthritis associated with viral hepatitis

NEW ENGL. J. MED. 1971, 285 - n° 4 - 185 - 189

5) ALTER, HOLLAND, PURCELL

Post transfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis B antigen donnors.

ANN. INTER. MED. 1972, 77 - 691 - 699

6) ANASTASESCO G, VAINER C, IONESCO C, STOIA I

Contribution à l'étude des arthropathies de l'hépatite à virus

REV. RHUMAT. 1968, 35 n° 3, 116 - 118

7) AUGUIN P, COMMANDRE F, DOULAT R, VOILQUE G, VEDEL JP.

Notes sur l'hépatite virale en milieu saharien

NICE MED. 1965 Mars-Avril, 3 - 2 - 59 - 67

8) AUQUIER L.

Les rhumatismes allergiques.

CONCOURS MED. 1969, 24 - 4429 - 4436

9) ASTROS

Une épidémie familiale d'ictère avec urticaire et douleurs rhumatoïdes.

MARSEILLE MED. 1886, 23 - 371 - 374

10) BARDET M, LEHMAN J.

Quel est votre diagnostic ?

CONCOURS MED. 1971 - 93 - 5 - 731 - 734

11) BASTIN R

Les manifestations rhumatismales de différentes maladies virales

SEM. HOP. PARIS 1953, 29 - 9 - 3540 - 3545

12) BERNAT

El sindrom articular de la Hepatitis viricas ictera

REV. ESP. REUM, 1965, 11 - 293 - 297

13) BERTRAND JL, BRETTE R

Séméiologie trompeuse de l'hépatite virale à type de cervicalgies

NOUV. PRESSE MED. 1972, 1 - 41 - 2767 - 2768

14) BERTRAND JL., TREPO Ch., COSENTINO C., BRETTE R.

Etude de l'hépatite virale en milieu hospitalier, à propos de 40 cas.

LYON MED. 1972, 227 - 2 - 139 - 145

15) BIOLOGIE MEDICALE

Biologie et rhumatologie, les rhumatismes inflammatoires.

1971 - 1972, Déc.janv. n° 1

16) BLAINEY JD, EARLE A.

Is urine infective in serum hepatitis ?

THE LANCET, 1971, 1 - 797 - 799

17) BLANCO-MORALES CP.

Manifestaciones articulares y cutaneas en el periodo de generalizacion de las hepatitis agudas a virus.

REV. CLIN. ESPAN. 1953, 51 - 6 - 394 - 398

18) BONTOUX D

Signes articulaires des maladies virales

PROGRES EN RHUMATOLOGIE 1968, 351 - 357,
Ed. Med. Flammarion

19) BRITISH MEDICAL JOURNAL, 1/1/1972, 4 - 5

Arthritis and Immune Complexes

20) CACHIN M, PERGOLA F, HECHT Y.

Hépatites virales à début atypique.

SEM. HOP. PARIS, 1963 - 39 - 2672 - 2675

21) CACHIN M.

Hépatites virales

CONCOURS MED. 1969 - 9 - 1827 - 1835

22) CACHIN M.

Les hépatites virales, épidémiologie, virologie, prophylaxie

PRESSE MED., 1968 - 76 - 13 - 619 - 622

23) CACHIN M., CHARBONNIER A, LAUNOIS JP.

Maladies du foie et voies biliaires

REV. PRAT. 1970 - 20 - 12 - 2459 - 2473

24) CAROLI J. et FERROIR J.

Urticaire et ictère catarrhal

B.M. SOC. MED. HOP. PARIS, 1935, 604 - 609

25) CASASSUS P.

Arthropathies de l'hépatite à virus

AUX CONFINS DE LA RHUMATOLOGIE PARIS 1961, 73 - 87

26) CAZAL

Epidémiologie de l'antigène australia

MED. MONDIALE 2 Mai 1972 - 20 - 21

27) CHEVREL B.

Mesures de prévention de l'hépatite.

NOUV. PRESSE MED. 1972 - 1 - 11 - 759

28) COMMANDRE F. & coll.

Manifestations arthropathiques et hépatites virales.

CAHIERS DE MED. DE NICE N° 69 - 13 - 11 - 14

29) COMMANDRE F. et coll.

Manifestations arthropathiques et hépatites virales

MARSEILLE MED. 1965 - 102 n° 12 - 967 - 974

30) COULERU O, MOULIAS R, PETER F, BOUSQUET O, GERMAN A, LOEPER J.

Etude ultrastructurale de l'antigène " australie ".

NOUV. PRESSE MED. 1973 - 2 - 24 - 1633 - 1643

31) COUROUCE, PAUTY A.M., BENAMON - DJIANE D

L'antigène Australie en transfusion sanguine

REV. PRAT., 1972, 22 - 9 - 1441 - 1442

32) COUROUCE, PAUTY et J.P. SOULIER

Sous-types de l'antigène Australie.

PRESSE MED. 1973 - 2 - 10 - 629 - 633

33) DEGOS

Purpuras, telangiectasies, capillarites

DERMATOLOGIE I - Ed. Méd. Flammarion - mise à jour 1971 - 61 - 72

34) DEGOS

Syndrome de Fiessinger Leroy (syndrome de Reiter)

DERMATOLOGIE II - Ed. Méd. Flammarion - 1031 - 1031 d.

35) DE SEZE S, RYCKEWAERT A.

Manifestations articulaires pré-ictérique de l'hépatite virale

in MALADIE DES OS ET DES ARTICULATIONS.
Ed. Méd. Flammarion mise à jour 1964 - 846 e - 846 f

36) EPPING H.

Hépatite épidémique et rhumatisme

KLIN. WSCHR - 1950, 28 - 92 - 93

37) FALCONNET M. CHAPUY P. BIED JC.

Virus et rhumatismes

REV. LYONNAISE MED. Nov 1968, 17 - 18 - 859 - 866

38) FAUVERT R.

Histoire de l'antigène Australie

REV. PRAT. 1970, 20 - 15 - 2479 - 2483

39) FERNANDEZ R, Mc CARTHY D.J.

The arthritis of viral hepatitis.

ANN. INTERN. MED. 1971, 74 n° 2 - 207 - 211

40) FEVRIER P.

Le syndrome purpura-arthralgies prémonitoires des hépatites aigues.

THESE MED. LYON 1957 n° 117

41) GATEAU Ph.

Antigène australia - Rapports avec l'immunoélectrophorèse, les anticorps anti-tissus et l'histologie.

THESE PARIS 1970, analysée dans CONCOURS MED. 1971 - 93 - 48 7925

42) GAZETTE MED. FRANCE 28 Mai 1971, supplément au n° 21

Hépatologie.

43) GILLON, HECHT Y, VERZOG D, VIC DUPONT

Sur le chemin d'une réaction sérologique de l'hépatite virale.

CONCOURS MED. 1969, 26 Juillet, 30 - 33

44) GOCKE DJ., MORGAN C.

Association between polyarteritis and australia antigen

LANCET 1970 - 2 - 1149 - 1153

45) GRAVES RJ.

Clinical lectures on the practice of medecine

DUBLIN, FANNIN _ Co 1843 - 937

46) GROB PJ, JEMELKA H.

Faecal H. (Australia Antigen) in acute hepatitis

LANCET 1971 - 1 - 206 - 208

47) GUARDIA

Les immuns complexes au cours des hépatites virales.

NOUV. PRESSE MED. 1972 - 1 - 1763 - 1768

48) GUEROULT DE FLAMESNIL

Les polyarthrites pré-hépatiques.

THESE MED. AMIENS 1970 n° 11

49) GUEROULT N, DORFMANN H, ETIENNE JP.

Les " arthrites " de l'hépatite virale

ANN. MED. INTERNE 1972 Juin-Juillet n° 6 - 7 - 561 - 571

50) HECHT Y.

Les hépatites virales.

CONCOURS MED. 1972 - 94 - 39 - 6245 - 6248

51) HERREMAN G, SICARD D, GODEAU P.

Périartérite noueuse et antigène australie

NOUV. PRESSE MED. 1973 - 2 - 10 - 655

52) HOLTZMANN P et SINGER S.

A propos d'un cas de polyarthrite pré-hépatitique

STRASBOURG MED. 1965 - 16 - 4 - 284 - 286

53) HUGUENIN A., ALBOU A., AKOUN G.

Hépatite épidémique et purpura thrombocytopénique

SEM. HOP. PARIS 1956 - 77 - 4158 - 4160

54) JAULMES B.

Une découverte cruciale l'antigène Australie

MED. PRAT. 1970 n° 2 Nov. - 407

55) KLEMOLA E et TORMA S.

Arthralgies et arthrites, conséquences d'hépatite infectieuse

ANN. MED. INT. FENNIAE, 1949, 38 - 161 - 166

56) KOFF R.S.

Immune - Complex arthritis in viral hepatitis ?

N. ENGL. J. MED. 1971 - 285 n° 4 - 229 - 230

57) KRUGMAN MD, GILES JP.

Viral hepatitis, New light on old disease

J.A.M.A. 1970 - 212 n° 6 - 1019 - 1029

58) LAMOTTE M. et Coll.

Hépatites virales observées en milieu hospitalier.

SEM. HOP. PARIS 1966 - 42 - 2399 - 2405

59) LARGET - PIET B.

Manifestations articulaires de certaines maladies virales.

CAHIERS DE MED. 1971 - 12 - 8 - 613 - 619

60) LAVERDANT

Etude épidémiologique en Afrique du Nord entre 1961 et 1963
Les débuts atypiques de l'hépatite virale.

REV. INT. HEPATIQUE 1965 - 15 - 1199

61) LAVERDANT CH. et Coll.

Nouvel essai de gamma prophylaxie de masse

NOUV. PRESSE MED. 1973 - 2 - 10 - 639

62) LAVILLAUREIX L, CVORIC M, LAUTIER F, STAHL J.

Détection de l'antigène australie et anticorps correspondants au cours de diverses maladies du foie.

NOUV. PRESSE MED. 1973 - 2 - 9 - 580

63) LEJEUNE E, VOLLE L, BERTRAND J, et coll.

Les manifestations articulaires prémonitoires de l'hépatite épidémique

REV. RHUMATISME 1964, 31 n° 11-647 - 652

64) LEMAIRE A.

L'antigène australie

PRESSE MED. 1971, 79, 2357

65) LEMAIRE A.

Hépatite virale

REV. PRAT. 1972 - 22 - 33 - 4649 - 4660

66) LEQUESNE M.

La polyarthrite pré-hépatitique

RHUMATOLOGIE, 1961, 13, 33, 35

67) LEQUESNE M.

La polyarthrite prémonitoire des hépatites à virus

AUX CONFINS DE LA RHUMATOLOGIE PARIS 1961, 365 - 368

68) LEVRAT M, BRETTE R, THIVOLLET J, JOUD R

Gravité inhabituelle des hépatites virales dans la région lyonnaise.

REV. INT. HEPAT. 1962, 12, 829 - 836

69) MAC KENNA JP, O'BRIAN JT, HZ SCHEINMAN

Hepatitis and arthritis with hepatitis-associated antigen in serum and synovial fluid

LANCET 1971, 2 - 214 - 215

70) MADHAVAN T, FRANK COX

Anicteric hepatitis and polyarthritis.

JAMA 1972, 220 - 13 - 1744 - 1745

71) MARNER IL

The relation between hepatitis and polyarthritis in rheumatic diseases

PHILADELPHIA 1952, 237 - 239

72) MARTINI GA

Uber polyarthritis im Vorstadium der inokulations hepatitis

DEUTSCH MED. WSCHR. 1950, 75 - 1464 - 1468

73) MED. MONDIALE 1er Déc. 1970 n° 72 - 80

Encore l'antigène Australie (Pan-arthrites secondaires à une hépatite et étiquetée d'abord polyarthrite rhumatoïde)

74) MED. MONDIALE 9 Fév. 1971 n° 79, 55 - 61

Antigène Australie

75) MED. MONDIALE, 21 Mai 1971 n° 83

Vaccin possible contre l'hépatite

76) MED. MONDIALE, 9 Nov. 1971 n° 92, 71

Arthrite + hépatite virale

77) MED. MONDIALE, 24 oct. 1972 - 105

Vecteur de l'antigène Au, le moustique est une seringue volante

78) MED. MONDIALE, 5 déc. 1972

Un virus qui monte celui de l'hépatite B

79) MED. MONDIALE, 15 Mai 1973 - 58 - 59

Un nouveau test de dépistage de l'antigène " Australie "

80) MILLET P.

Les manifestations articulaires prémonitoires des hépatites virales.

THESE MED. LYON 1965

81) MOULIAS R, COULERU O

Antigène Australie et immunité en clinique humaine.

NOUV. PRESSE MED. 1973, 2 - 24 - 1627 - 1629

82) ONION D.K., CRUMPACKER C.S., GILLILAND B.C.

Arthrite de l'hépatite associée à l'antigène Australia

ANN. INTERN. MED. 1971, 75 n° 1 - 29 - 33

83) PAOLAGGI J.

Les arthropathies virales

L'ACTUALITE RHUMATOLOGIQUE 1964-1965, présentée au praticien sous la direction de S. de SEZE.
L'expansion Ed. 349 - 353

84) PAOLAGGI J., CRESPON B.

Quand penser à l'hépatite active

G.M. de FRANCE 1972 - 79 - 20 - 3455 - 3462

85) PAYET M., MENACHE D., SAIMOT G., SCHLEGEL N., EYQUEM P., COULAUD J.P.

L'antigène Australie chez l'africain

PRESSE MED. 1971 79 - 2359 - 2361

86) PESENDORFER F, KRASSNITZKY O.

L'antigène australia de l'hépatite sérique
Mise en évidence et signification clinique

TRIANGLE 1971 - XI n° 2 - 107 - 112

87) SAIMOT

L'antigène Australie en Afrique

IMMEX, Juin 1972 - 929 - 930

88) SCOTTO J, STRALIN H et CAROLI J

Arn et antigène Australie

PRESSE MED. 1973 - 2 - 8 - 511

89) SEM. HOP. PARIS, 20 Avril 1972

Les arthrites de l'hépatite virale
Analogie avec la maladie du sérum

90) SEM. HOP. PARIS 1972, Juin, 48 - 30 - 2208 - 2209

L'arthrite de l'hépatite associée à l'antigène Australien

91) SEM. HOP. PARIS, 8 Fév. 1973 - 520

Les risques d'hépatite transfusionnelle aux USA, après exclusion des donneurs rémunérés et des porteurs de l'Ag Australie.

92) SMITH DL

Viral arthritis

ANN. INTERN. MED. 1967 - 67 - 651

93) SMITH J.A., OGUNBA E O, FRANCIS T I

Transmission of Australia Antigen by Culex mosquitoes

NATURE 1972, 237 - 231 - 232

94) SOULIER J.P.

Evolution des connaissances concernant l'antigène Australie

G.M. DE FRANCE 1972 - 79 n° 32 - 5515 - 5522

95) STEVENS. DP et coll.

Anicteric Hepatitis Presenting as Polyarthritis

J.A.M.A. 1972, 220 - 5 - 687 - 689

96) STOIA I

Pathologie hépato-biliaire en relation avec les manifestations rhumatismales RHUMATOLOGIE Mars Avril 1962 - 14 - 49 - 52

97) TREPO ch, THIVOLET J.

Antigène australien, hépatite virale et périartérite noueuse

PRESSE MED. 1970,- 78 - 36 - 1575

98) TREPO CH.

Virus de l'hépatite B et périartérite noueuse

NOUV. PRESSE MED. 1972, 1 - 1879 - 1881

99) TREPO CH.

Epidémiologie, immunité et prévention des hépatites virales

LYON MED. 1972, 227 - 2 - 147 - 153

100) VACHON A, FAVRE-GILLY J, DISSARD P, et MOREL P.

Purpura thrombopénique mortel apparu au décours d'une hépatite ictérigène aigue

LYON MED. 1954, 12 - 260 - 264

101) VACHON A, LEHMANN M, MOREL P, PELLET M

Le syndrome " purpura arthralgie " pré-ictérique et les manifestations hépatiques des réticulites aigues (formes anictériques et associées)

REV. LYONNAISE MED. 1957, 6 - 661 - 672

102) VIE MEDICALE, 1969 n° 3, 225 - 226

Les rhumatismes maladies virales

103) WEISS M, GUIARD J, PLANCHE C, GUILLERET CH.

L'hépatite virale, une complication des circulations extracorporelles qui n'épargne pas l'équipe de soins.

NOUV. PRESSE MED. 1973, 2 - 21 - 1437 - 1441.